Beiträge zur biologischen Bedeutung der Lipoide,

besonders für die Sexualfunktion des Weibes.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi in der Geburtshilfe und Gynäkologie

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Dr. **Walther Lindemann,**
Oberarzt der königl. Frauenklinik.

Leipzig 1915.
Verlag von Georg Thieme.

Beiträge zur biologischen Bedeutung der Lipoide,

besonders für die Sexualfunktion des Weibes.

Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia docendi in der Geburtshilfe und Gynäkologie

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Dr. **Walther Lindemann,**
Oberarzt der königl. Frauenklinik.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Leipzig 1915.
Verlag von Georg Thieme.

Druck von C. Grumbach in Leipzig.

Die Arbeit ist in dem Bestreben entstanden, einen weiteren Beitrag zur Kenntnis der Fett- und Lipoidstoffe im Schwangerenblut und in der Plazenta zu liefern.

Das Thema wurde in Angriff genommen einesteils durch im Schwangerenblut und Serum angestellte Untersuchungen, wobei besonders das Verhalten des Cholesterins und seiner Ester eine Beachtung erfuhr, anderseits durch Injektionsversuche mit einem aus der Plazenta bereiteten Lipoidextrakte.

Als Ausgangspunkt diente mir in der Hauptsache meine frühere Publikation, über die ich bereits auf dem Gynäkologenkongreß zu Halle berichten konnte.

Ich hatte damals Untersuchungen über die Lipoidchemie des Blutes bei Schwangerschaft, Amenorrhöe und Eklampsie angestellt.

Als Resultat fand ich eine Erhöhung des Fett- und Lipoidspiegels, die mit fortschreitender Gravidität immer stärker wurde, und wies damals schon auf die beträchtliche Vermehrung des freien Cholesterins im Blute der Schwangeren hin.

Bei der Eklampsie fand ich gegenüber der ohne Störung verlaufenden Schwangerschaft eine Abweichung insofern, als die Zahlen für den Gesamtpetrolätherextrakt geringer waren. Dagegen erwies sich die Menge des freien Cholesterins und auch des im Petrolätherextrakt enthaltenen Lipoidphosphors als erhöht.

Bei dem Studium der bis jetzt über die Fett- und Lipoidstoffe vorliegenden Literatur ist die Tatsache unverkennbar, daß diese chemischen Körper nicht in dem Maße bei den verschiedenen Autoren eine Würdigung erfahren haben, wie sie es eigentlich verdienten, besonders wenn man ihnen gegenüber die zahlreichen Arbeiten über die Rolle des Eiweißes vergleicht.

Zum nicht geringen Teil mag der Grund hierfür in der Schwierigkeit der Erforschung liegen, und das hat wieder seine Ursache in dem offenbaren Mangel an einer guten und brauchbaren Methodik.

Die physiologische Chemie hat es viel besser vermocht, uns für die Erforschung des kolloiden und kristalloiden Stickstoffs den Weg zu bahnen, als für Fette und Lipoide.

Was Untersuchungstechnik anlangt, so sind auch in allerjüngster Zeit Leute vom Fach sich noch nicht darüber einig, welches die beste quantitative Fettbestimmung ist, und besonders über Reindarstellung und Mengenbestimmung der Lipoide ist eine Übereinstimmung zu erzielen noch nicht möglich gewesen.

Und doch stehen die Lipoide heute, wie I. Bang richtig vorausgesagt hat, im Mittelpunkt wissenschaftlicher Forschung. Vieles ist schon wieder an wertvollen Resultaten gewonnen, vieles ist noch heiß umstritten.

In biologischer Hinsicht ist besonders ein großer Fortschritt zu verzeichnen. O. Lehmann hat nachgewiesen, daß die Lipoide in Form von flüssigen Kristallen auftreten können. Diese Untersuchungen sind deshalb so wichtig, weil die flüssigen Kristalle in enger Beziehung zu den fundamentalen Lebenserscheinungen wie Wachstum und Bewegung zu stehen scheinen, Verhältnisse, auf die noch weiter unten eingegangen werden soll. Die Kolloide haben nach Lehmann die Fähigkeit der Richtungsbestimmung aus sich heraus nicht, da in solchen Mischungen fein zerteilter, fester Stoffe von flüssiger oder breiartiger Konsistenz keine Richtung vor der anderen ausgezeichnet ist.

Diese Arbeiten, zusammen mit denen von I. Bang, müssen uns zu gleicher Zeit auf die Wichtigkeit der Lipoide für die Neubildungs- und Wachstumserscheinungen des Organismus aufmerksam machen.

Definition der Lipoide.

Fast jede Arbeit, die sich mit den Lipoiden befaßte, hat auch eine neue Definition gezeitigt.

Es ist unmöglich, im Rahmen dieser Betrachtung darauf im einzelnen einzugehen — es ist nur das eine zu konstatieren, daß eigentlich niemand so recht weiß, was Lipoide sind.

Manche nennen es sogar eine reine Äußerlichkeit, ob man Eiweiß und Lipoidkörper überhaupt noch unterscheiden will — ganz im Gegensatz zu I. Bang, welcher gerade behauptet, daß die Lipoide nichts mit dem Eiweiß zu tun haben.

Es ist eben, wie Abderhalden sagt, der Name Lipoide zurzeit noch ein chemisch nicht definierbarer Sammelbegriff.

Die physikalische Chemie hat es kürzlich unternommen, zur Klärung des Begriffes etwas beizutragen.

Die bis jetzt maßgebende Anschauung von dem Wesen der Lipoide war die, daß sie durch ihre echte Lösungsfähigkeit in organischen Lösungsmitteln charakterisiert seien.

Hierauf fußte bekanntlich die Definition von I. Bang.

Neuere Untersuchungsergebnisse wollen diesem nicht mehr Recht geben. S. Loewe studierte das Verhältnis mancher Lipoide zu den organischen Lösungsmitteln und den Farbstoffen, die auch seinerzeit Overton zu seinen Untersuchungen benutzt hatte.

Wenn er den Versuch so gestaltete, daß er eine Lösung von Kephalin in Chloroform und eine wässerige Methylenblaulösung übereinander schichtete, so machte er die Beobachtung, daß sich das Methylenblau nicht im Sinne des Henryschen Verteilungsgesetzes in der Phase Kephalin Chloroform verteilte, sondern daß es an der Oberfläche der heterogenen Phase adsorbiert wurde.

Die Menge des Chloroforms hat für den Ablauf der Adsorption keine Bedeutung, weswegen die Annahme gemacht werden muß, daß das Lipoid Kephalin nicht in echten Lösungsbeziehungen zum Chloroform steht, sondern in ihm kolloid dispergiert ist.

Die weiteren Untersuchungen lassen Loewe dann zu dem Schluß kommen, daß die Lipoide mit den organischen Lösungsmitteln keine echte Lösung bilden, sondern sowohl in wässerigen wie in organischen Lösungsmitteln kolloid dispergiert sind. Sie sind amphophil im Gegensatz zu den Eiweißkörpern, den hydrophilen Kolloiden.

Es ist anzunehmen, daß das Heranziehen der physikalischen Chemie, die ja schon in sehr vielen biologischen Fragen den Ausschlag gegeben hat, uns bei der Abgrenzung der Lipoide und ihrer näheren Klassifizierung weiterbringt, doch müssen darüber wohl noch einige neue und umfassende Untersuchungen angestellt werden.

In dem Folgenden wird als Lipoid das betrachtet, was in leicht siedendem Petroläther (30—40 Grad Celsius) löslich ist.

Einteilung der Lipoide.

Wir haben in der Hauptsache zwei große Hauptgruppen unter den unter dem Sammelnamen der Lipoide zusammengefaßten Körpern, nämlich die Phosphatide und die Sterine.

Die Erforschung der Phosphatide steht noch in den allerersten Anfängen, was besonders bei dem Studium der Bangschen

Monographie dem Leser zum Bewußtsein kommt. Wegen ihrer sehr großen Labilität ist die Erforschung dieser Körper besonders schwierig.

Mehr wissen wir von den Sterinen, einer Gruppe von Verbindungen, zu denen Abderhalden alle dem Cholesterin verwandten Stoffe rechnet.

Der Hauptrepräsentant dieser Gruppe, das Cholesterin, steht augenblicklich mit im Vordergrund des Interesses.

Das Cholesterin ist ein zyklischer, ungesättigter, einwertiger sekundärer Alkohol (C 27 H 46 O), um dessen Erforschung sich besonders Windaus verdient gemacht hat.

Er und andere Forscher, wie Diels, Abderhalden, Stein, haben seine Konstitution in manchen Punkten aufgeklärt. Windaus hat ferner die wichtige Entdeckung gemacht, daß es mit Saponinen, besonders mit dem Digitonin eine Anlagerungsverbindung eingeht, mit Hilfe deren es uns möglich geworden ist, das Cholesterin aus einem Gemisch von Lipoiden zu isolieren.

Diese Entdeckung ist denn auch die Grundlage vieler über das Cholesterin erschienener Arbeiten gewesen, und wenn im folgenden dieser chemische Körper vorzugsweise berücksichtigt worden ist, so ist das ebenfalls aus dem angeführten Grunde geschehen, abgesehen davon, daß es in chemisch reiner Form im Handel zu bekommen war.

Über den erhöhten Cholesterin- und Cholesterinestergehalt des Schwangerenblutes.

Die Trübung des Serums gegen Ende der Schwangerschaft war schon den Alten bekannt.

So wissen wir, daß neben der gesteigerten Neigung zu Speckhautbildung die milchige Trübung des Serums als das Hauptmerkmal der Veränderungen des Schwangerenblutes betrachtet wurde.

Puzos und J. Hunter sahen die Trübung als durch Milchfett oder Chylus bedingt an.

Becquerel und Rodier teilten mit, daß nach ihren Untersuchungen das Blutfett der Schwangeren um 0,3 pro mille bis gegen Ende der Schwangerschaft ansteige.

Ein weiterer Anstoß zur Bearbeitung des Themas wurde in der Hauptsache von den Wiener Autoren Herrmann und Neumann, sowie auf französischer Seite von Chauffard, Laroche und Grigaut gegeben.

Das Verdienst dieser Forscher beruht nicht nur darauf, nachgewiesen zu haben, daß das Fett, allgemein gesprochen, sich im Schwangerenblute vermehrt, sondern daß gleichzeitig auch eine Steigerung der unter dem Namen der Lipoide im engeren Sinne bekannten Stoffe (Phosphatide, Sterine) erfolgt.

Neumann und Herrmann führten gewichtsanalytische Bestimmungen im retroplazentaren Blute aus. Sie stellten fest, daß nicht nur Neutralfett, sondern auch die Cholesterinester bis zum Ende der Schwangerschaften zunehmen.

Nach diesen zum ersten Male mit für die damalige Zeit einwandfreier Methodik ausgeführten Untersuchungen war also die Lipämie der Alten in eine Lipämie und Lipoidämie aufgelöst.

Meine Untersuchungen lieferten eine Ergänzung und Erweiterung der bisher erschienenen.

Sie wurden im Prinzip mit derselben Methodik ausgeführt, nur verwandte ich kein retroplazentares, sondern Armvenenblut, das zu jeder Bestimmung neu entnommen wurde.

Auf einige abweichende Punkte im Gang der Analyse bin ich schon früher eingegangen und kann deshalb die technischen Erörterungen hier übergehen.

Die von mir gewonnenen Resultate stimmen im Großen mit den von Herrmann und Neumann gewonnenen überein, doch scheint es mir wegen des Folgenden wichtig, darauf hinzuweisen, daß meine Werte für das freie Cholesterin andre sind.

Hier eine kurze Übersicht in Tabellenform.

Tabelle I. (Herrmann und Neumann)

	nicht gravid	gravid
Gesamtfett	5,9	7,8
Freies Cholesterin	0,86	0,8346
Cholesterinester	0,575	0,9708

Tabelle II. (eigene Werte)

	nicht gravid	gravid
Gesamtfett	5,51	9,93
Freies Cholesterin	0,497	1,136
Cholesterinester	0,2	0,5637

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, erhielt ich auch eine Vermehrung der Cholesterinester, aber in viel höherem Grade eine vermehrte freie Cholesterinmenge.

Speziell mit der Cholesterinvermehrung im Blute ohne Trennung von den Estern haben sich dann in letzter Zeit noch mehr Untersucher beschäftigt.

Decio hat in 53 Fällen von Gravidität den Cholesteringehalt bis zum Ende zunehmend vermehrt gefunden, ebenso Klinkert, der zu gleicher Zeit das kindliche Blut einer Betrachtung unterzog.

M. Friedrich hat die Lipoidvermehrung schon im 3. Monat der Gravidität nachweisen können.

Nachdem nun die Cholesterinvermehrung im Schwangerenblute, die nach den übereinstimmenden Urteilen der verschiedensten Autoren als gesetzmäßig anerkannt werden muß, zur Kenntnis genommen worden ist, erhebt sich die Frage nach der Bedeutung dieser merkwürdigen physiologischen Erscheinung. Daß diese eine für die Schwangerenbiologie belanglose wäre, ist von vornherein nicht angenommen worden.

Die Auffassung, daß die im Blute zirkulierenden Lipoide lediglich wertlose Stoffwechselschlacken seien, ist als unhaltbar zu bezeichnen.

Selbst wenn die Ansicht richtig sein sollte, daß sie nur Zeichen eines erhöhten Zellzerfalls sind, eine Ansicht, die in der Lipoidämie bei konsumptiven Erkrankungen vielleicht eine Stütze finden könnte, so ist dabei doch keineswegs der Schluß als richtig anzuerkennen, daß nun diese losgelösten Zellbausteine wertlos sein sollten.

Es sei in diesem Zusammenhang noch einmal an die Auffassung Klemperers über die Lipoidämie des Diabetikers erinnert, die nach des genannten Autors Ansicht als wichtige Energiequelle angesehen werden darf. „Sie erhebt sich dadurch weit über das Stadium eines bloßen Kuriosums."

Gerade mit den Lipoiden scheint der Körper sehr haushälterisch umzugehen. Er scheint aus ihnen wichtige biologische Einheiten immer neu formen zu können; keine chemische Verbindung ist so elastisch und so polyvalent wie die Lipoide. Diese Stoffe unverwertet zu lassen, wäre vom ökonomischen Standpunkt aus unverständlich.

Es soll nun zunächst auf das Cholesterin eingegangen werden.

Über die Herkunft des Cholesterins im allgemeinen und den Grund seines vermehrten Auftretens im Schwangerenblute.

Für das vermehrte Auftreten des Cholesterins im Schwangerenblute existieren drei Erklärungsmöglichkeiten: es kann neu gebildet, assimiliert und aus den Depots mobilisiert sein.

Zu der ersten Möglichkeit ist die Frage nach der allgemeinen Abstammung des Cholesterins als Grundlage zu beantworten.

Die Frage nach der Abstammung des Cholesterins ist eine bis zur heutigen Zeit ungeklärte.

Anstatt von einer Neuproduktion dieses Körpers zu sprechen, wäre es besser, vorläufig den Ausdruck „vermehrtes Auftreten" zu gebrauchen.

Von einigen Seiten scheint indes eine Cholesterinproduktion fest angenommen zu werden.

Aschoff vertritt die Meinung, daß in der Schwangerschaft durch die Eibefruchtung sämtliche Cholesterin produzierenden Organe zu einer erhöhten Tätigkeit angeregt werden.

Mikrochemische Untersuchungen führten Albrecht und Weltmann zu der Annahme, daß die Nebennierenrinde das Cholesterin bildet. Sie hatten als Hauptgrundlage die bekannte Verbreiterung der Nebennierenrinde und eine Zunahme von doppelbrechenden Substanzen. Es ist hierdurch nicht bewiesen, daß sich das Cholesterin aus den Zellen der Nebennierenrinde gebildet hat oder diese eine Synthese dieses Körpers hat bewerkstelligen können. Wenn es sich nun nur um eine Speicherung von anderweitig in die Blutbahn gelangten doppelbrechenden Substanzen handelte? Außerdem sind die Cholesterinverbindungen nicht allein der Doppelbrechung fähig.

Lehmann, der berufenste Autor in dieser Frage, belehrt uns, daß auch andere Lipoide hierbei in Betracht kommen, z. B. Protagon, Lecithin, Oleate, Phrenosin. Die Myelinformen, die nach Lehmann nichts anderes sind als besonders wasserreiche Mischkristalle flüssig kristallinischer Substanz, entstehen durch Quellung nach Wasseraufnahme. Die Doppelbrechung ist um so geringer, je größer der Wassergehalt ist.

So quellen nach dem genannten Autor Phrenosin und Protagon in Wasser erwärmt wie Stärkekörner dem Volumen nach beträchtlich auf. Hierbei bilden sich Myelinformen, deren Doppelbrechung praktisch schließlich völlig verschwindet.

Es können also auch andere Lipoide als die Cholesterinverbindungen das Phänomen der Doppelbrechung zeigen und nebenbei

mag darauf hingewiesen werden, daß das Polarisationsmikroskop uns auch über das Vorhandensein von doppelbrechenden Lipoiden hinwegtäuschen kann, wenn diese in starker Quellung in irgendeinem Gewebe enthalten sind.

Seitz spricht von einem die Cholesterinbildung hemmenden Einfluß des Ovariums, da der Ausfall desselben die Cholesterinverbindungen im Blute vermehrt; außerdem haben nach ihm, aller Wahrscheinlichkeit nach, das Ei als solches, im speziellen aber die Chorionzotten die Fähigkeit, die mütterlichen Organe zu einer erhöhten Tätigkeit für die Cholesterinproduktion anzuregen.

Ob diese Ansichten richtig sind, ist fraglich.

Es hat aber offenbar den Anschein, als ob überhaupt nicht in Erwägung gezogen wurde, ob der tierische Organismus imstande ist, die Synthese des Cholesterins oder eines seiner verwandten Körper zu bewerkstelligen.

Ob das in der Nebennierenrinde reichlich vorhandene Cholin etwa bei einigen Autoren die Vermutung hat aufkommen lassen, anzunehmen, es sei in irgendeiner Beziehung mit dem Cholesterin verwandt, erwähne ich nur, um auf die Unhaltbarkeit dieser etwaigen Ansicht hinzuweisen. Die Konstitution dieser beiden Körper ist voneinander grundverschieden. Cholin gehört seiner Verwandtschaft nach zu den Aminbasen, z. B. Trimethylamin, das Cholesterin ist ein zyklischer Alkohol.

Auf der Umschau nach der Muttersubstanz des Cholesterins stoßen wir schon auf erhebliche Schwierigkeiten. Die Ergebnisse der chemischen Forschung, die sich mit dieser Frage beschäftigte, haben ergeben, daß das Cholesterin eine ganz eigenartige Stellung im tierischen Körper besitzt. Es hat absolut nichts mit den drei physiologischen Elementarbegriffen: Eiweiß, Kohlehydrate und Fette zu tun. Es enthält den kompliziertesten Kohlehydratkern im tierischen Körper. Es ist unbekannt, ob der tierische Organismus diesen Kern überhaupt zu bilden imstande ist, wenngleich wir auch wissen, daß der tierische Körper sich synthetisch mehr betätigt, als man früher anzunehmen geneigt war.

Die Fähigkeit, solche komplizierten Synthesen auszuführen, hat unseres Wissens nur die Pflanze. In der Pflanzenphysiologie gibt es in der Tat einen Körper, oder Körpergruppe, die mit dem Cholesterin verwandt ist; das sind die Terpene. Windaus und Stein haben nachgewiesen, daß das Cholesterin aus fünf reduzierten Ringen besteht und daher als ein kompliziertes Terpen zu be-

trachten ist. Ferner muß auf die Verwandtschaft mit der Abietinsäure hingewiesen werden.

Beneke hat entdeckt, daß das Cholesterin in Pflanzen auch als solches vorhanden ist (1862). Die Sterine jedoch der Tier- und Pflanzenwelt sind voneinander verschieden, man spricht bei den Pflanzen von Phytosterinen. Abderhalden schlägt vor, im Gegensatz dazu die in der Tierwelt vorkommenden Sterine Zoosterine zu nennen.

Jede Zelle, auch die der Pflanze, scheint die Sterine als unentbehrlichen Zellbestandteil zu besitzen.

Es ist aber sichergestellt, daß das Phytosterin nach der Aufnahme in den tierischen Organismus des Pflanzenfressers und also auch des Omnivoren in Cholesterin umgewandelt wird. Somit ist eine Quelle für das in unseren Körper aufgenommene Cholesterin ganz sicher das Phytosterin der Pflanze, abgesehen von dem direkt aus tierischen Lebensmitteln mit unserer Nahrung aufgenommenen tierischen Cholesterin.

Das sind bis jetzt unsere einzigen sicheren Kenntnisse von der Abstammung des Cholesterins. Wir haben keine weiteren Kenntnisse, ob aus anderen Verbindungen unser Körper synthetisch diesen Stoff bilden kann. Wir müssen annehmen, daß die pflanzlichen Sterine im tierischen Körper zur Resorption gelangen, und uns mit der vorläufigen Annahme begnügen, daß diese die einzige bis jetzt uns bekannte Quelle für das Cholesterin des Körpers darstellt. Die Annahme einer Neubildung bei gewissen pathologischen Prozessen (Grigaut) ist auf unzureichende, nicht quantitative Untersuchungen gestützt, und wir können eine solche Behauptung ohne Vorliegen von Ein- und Ausfuhrbilanzen nicht als bewiesen anerkennen [1]).

Sollte es später der chemischen Forschung einmal gelingen, uns die Synthese des Cholesterins darzutun, so wäre damit eine in ihren weiteren Ergebnissen unübersehbare Entdeckung gemacht, und wenn der tierische Körper nachgewiesenermaßen aus irgendwelchen einfacheren Bausteinen dieser Tätigkeit ebenso fähig wäre, so würden sich daraus, besonders auch für den Schwangerenorganismus und das Gebiet der inneren Sekretion, zurzeit noch unübersehbare weittragende Fragestellungen ergeben.

---

[1]) Besonders interessant scheinen die Verhältnisse beim eierlegenden Huhn zu sein. Nähere Untersuchungen darüber wären sehr erwünscht.

Somit ist die Frage nach der Abstammung des Cholesterins auf Grund der bis jetzt uns vorliegenden Tatsachen beantwortet.

Einen Transport aus den Depots möchte ich deshalb nicht als alleinigen Grund für die Hypercholesterinämie annehmen, da diese dann mit fortschreitender Schwangerschaft immer mehr an Cholesterin verarmen müßten. Wir beobachten gerade eine stärkere Fettansammlung in den Fettdepots der normalen Schwangeren (Unterhautfettgewebe, Drüsen, besonders Nebennierenrinde), und eine allgemeine Erfahrung der Chemie über tierische Fette lehrt, daß nie das Neutralfett allein, sondern immer in Gesellschaft mit anderen Fettstoffen vertreten ist, unter denen sich auch das Cholesterin befindet.

Ich halte es deshalb für wenig wahrscheinlich, daß, solange die physiologischen Verhältnisse im Schwangerenkörper die Oberhand behalten, in so ausgiebiger Weise an das Blut Cholesterin abgegeben werden sollte, daß die Hypercholesterinämie allein hierdurch eine Erklärung findet. Ein so starkes stetes Hinüberfluten halte ich nicht für wahrscheinlich.

Es ist ja keine Frage, daß unter Umständen Cholesterin in größerer Menge aus den Depots abgegeben werden kann. Wir wissen, daß die Fettkörper und die ihm verwandten Stoffe dem Körper in schneller Bereitschaft stehen.

Es könnte sein, daß in den ersten Monaten der Gravidität Fett aus den Depots in das Blut und zur Frucht übergeht, wenn infolge von Erbrechen und sonstigen typischen Schwangerschaftsstörungen erhebliche Stoffwechselschwankungen vorhanden sind.

Wenn ferner aus irgendeinem Grunde die Mutter leidet, sei es an chronischer Krankheit oder an Unterernährung, so wird die Frucht als gefährlicher Parasit auftreten können und mütterliches Gewebe für ihn hergegeben werden müssen. Unter physiologischen Verhältnissen ist das nicht zutreffend.

Somit glaube ich, daß das Cholesterin, welches wir im Blute an normalen Schwangeren vermehrt finden, sich der Hauptsache nach nicht aus den Depots herleitet, sondern anderen Ursprungs ist.

Ich setze es auf das Konto der gesteigerten Assimilation in der normalen Schwangerschaft.

Die Schwangere assimiliert, allerdings nicht, indem sie einfach weniger ausscheidet als einnimmt, sondern dadurch, daß sie dauernd im Laufe der Schwangerschaft etwas mehr mit der Nahrung zuführt, soviel, daß hierdurch sowohl die Zunahme des eigenen

Körpers als auch das Wachstum der Frucht ungezwungen erklärt werden kann. Eine bloße Erhaltungskost könnte ja bei gleichbleibender Oxydation dies nicht bewirken. Landsberg hat diese Verhältnisse ausführlich behandelt, und ich kann zur näheren Orientierung auf ihn verweisen.

Die von den Schwangeren genossene Zuwachskost hat den Charakter der gewöhnlichen gemischten. Für Fette scheint aber eine Vorliebe zu existieren, Butter und Schmalz werden sehr gern genossen. Aber abgesehen von den Fetten, kommt ja das Cholesterin in jeder Zelle vor, sowohl in der pflanzlichen als Phytosterin, als auch in der tierischen als Cholesterin; eine jede Kost also bewirkt eine Zuführung dieses Körpers.

Wenn ich also das Ergebnis dieses Abschnittes zusammenfasse, so möchte ich sagen:

Das vermehrte Auftreten von Cholesterin in der normalen Schwangerschaft kann nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse nicht auf Neubildung dieses Körpers zurückgeführt werden. Es ist noch nicht bekannt, daß der tierische Organismus aus anderen Bausteinen den komplizierten Kohlenstoffkern des Cholesterins bilden kann. Das tierische Cholesterin kommt aller Wahrscheinlichkeit nach aus der Pflanzenwelt und kommt direkt oder indirekt in unseren Körper. Eine Mobilisierung des Cholesterins aus den Depots als alleiniger Grund für seine Vermehrung im Schwangerenblute kann nicht angenommen werden. Ob es zum Teil aus ihnen stammt, ist fraglich, aber wahrscheinlich, wenn aus irgendeinem Grunde die Frucht zu ihrem Wachstum der mütterlichen Substanz bedarf. Für gewöhnlich ist das nicht der Fall, und unter physiologischen Verhältnissen verzehrt sich nicht die Mutter für das Kind, sondern gewinnt dabei, indem die dissimilatorischen Eihormone als adäquate Reize im Sinne einer Assimilation für die mütterliche Zelle wirken (I. Veit).

Die nächste Frage wäre die, ob nach Nahrungsaufnahme wirklich das Cholesterin sich im Blute vermehrt, was bei dem Vorhergehenden als stillschweigende Voraussetzung galt.

Oben hatten wir gesehen, daß wir mit der Nahrung sowohl tierisches als auch pflanzliches Cholesterin zu uns nehmen. Es war daher nichts naheliegender, als nach Nahrungsaufnahme das Blut oder Serum einer Untersuchung auf seinen Cholesteringehalt zu unterziehen.

Das Verhalten des Cholesterins im Blute nach Nahrungsaufnahme bezw. Fütterung.

Die Zunahme des Cholesterins im Blute ohne getrennte Analyse von freiem und esterförmig gebundenem Cholesterin haben schon französische Autoren untersucht.

Grigaut und Huillier gaben einem Hunde mittlerer Größe 2 Gramm Cholesterin mit der Nahrung. Das Blut des Tieres zeigte darauf eine ganz auffällige Vermehrung dieses Körpers an. Nach Aussetzen der Cholesterinzufuhr sank auch der Gehalt des Blutes an diesem Lipoid wieder ab.

Klinkert arbeitete nach der Methode von Laroche und Grigaut, sowie auch nach Windaus.

Im Gegensatz zu fast allen Autoren machte er die Feststellung, daß Cholesterinzufuhr mit der Nahrung keinen Einfluß auf den Bestand des Blutcholesterins ausübt.

Lemoine und Gérard haben den Gehalt des Blutes an Cholesterin nach Verabreichung einer an Cholesterin armen und reichen Kost verglichen und fanden sehr deutliche Unterschiede.

Die in folgender Tabelle angeführten Zahlen zeigen das Anwachsen des Cholesterins:

Cholesterin-arme Kost	Cholesterin-reiche Kost
0,48	1,15
0,94	1,43
0,83	1,14

Eine der ältesten und wichtigsten Beobachtungen stammt von Jankau.

Dieser Untersucher fand, daß von dem eingeführten Cholesterin nur ein Teil in den Fäces wieder ausgeschieden wird, und daß das einem Tier unter die Haut eingespritzte Cholesterin an der Injektionsstelle nicht mehr nachzuweisen ist. Das per os eingeführte Cholesterin vermehrt auch sein Auftreten im Blute.

Ähnliche Beobachtungen war Kasumoto in der Lage zu machen. Er fand, daß stets ein Teil des zugeführten Cholesterins im Darmkanal verschwindet, zieht daraus aber nicht wie Jankau den Schluß, daß es resorbiert wird, sondern erklärt diese Tatsache mit Fäulniserscheinungen.

Einer unserer verdienstvollsten Stoffwechselforscher, Magnus Levy, hat zu der Frage einen wertvollen Beitrag geliefert. Unter seiner Leitung führte Klein in seinem Institut Untersuchungen aus, die zu folgendem Ergebnis gekommen sind:

„Es ist eine als feststehend zu betrachtende Tatsache, daß das Cholesterin sowohl in freier als auch in Esterform nach Nahrungsaufnahme in dem Blute sich vermehrt.“ Zur Resorption sind allerdings dabei von großer Wichtigkeit anderweitig vorhandene Fettkörper. Diese erleichtern die Resorption, eine Bestätigung der alten Hoppe-Seylerschen Ansicht, daß die Fette dem Cholesterin den Weg bahnen. Bei völligem Fehlen anderweitiger Fettkörper findet nur eine schlechte Resorption des Cholesterins statt.

So ist nach Magnus Levy auch der Versuch von Cohnstein zu erklären, der fast alles in Form von Lanolin zugeführte Cholesterin in den Fäces quantitativ wiederfand.

Daß sehr kleine Fettmengen bereits die Resorption von Cholesterin wesentlich erleichtern, beweisen auch Untersuchungen von Dorée und Gardner.

Bei ausschließlicher Fütterung mit rohem Schafshirn, das einen Gehalt von 4,6 % Cholesterin hat, wurden in minimo 2,5, in maximo 3,4 g resorbiert. Im Verhältnis zum Cholesterin ist aber der Gehalt des Gehirns an anderem Fette ein geringer.

Die Resorptionsverhältnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

	Gaben pro die	resorbiert minim.	maxim.	
1.	2.0 Cholesterin	1,1	1.5	Klein
2.	2,0 Cholesterin als Ester	0,8	1.5	Klein
3.	3,0 Cholesterin als Ester Ochsenhirn	1,5	?	Magnus Levy
4.	6,0 Cholesterin als Ester Ochsenhirn	1,8	3,5	Magnus Levy
5.	4,6 Cholesterin als Ester Schafshirn	2,5	3,5	Gardner

Da wir nun in unserer Nahrung nie das Cholesterin rein genießen oder, besser gesagt, die Fette unserer Nahrung, auch das Fleischfett, stets einen gewissen Prozentsatz Cholesterin enthält, geht aus diesen Versuchen schon hervor, daß letzteres vom Darmkanal aus resorbiert wird.

Es geht aus den angeführten Beispielen gleichzeitig hervor, daß auch eine Resorption von Cholesterinester stattfindet.

Przibram endlich verfütterte eine sehr cholesterinreiche Nahrung und konnte feststellen, daß das Gesamtcholesterin zweifellos danach zunahm.

Meine Versuche sind ganz unabhängig von den genannten am Menschen ausgeführt worden.

Einem Erwachsenen wurden nüchtern und nach dem Genuß einer sehr fettreichen Nahrung je 150 cc Blut aus der Armvene entnommen.

Es wurde dann das Gesamtfett — die freie Cholesterinmenge und das nach Verseifung freiwerdende Cholesterin — nach Windaus bestimmt.

Es ergaben sich die folgenden Werte:

	nüchtern	nach der Mahlzeit
Gesamtfett	5,46	6,26
freies Chol.	0,900	1,031
esterförmig geb.	0,510	0,829

Somit halte ich es auf Grund der vielen übereinstimmenden Untersuchungen am Menschen und am Tier für erwiesen, daß nach Aufnahme einer cholesterinreichen Nahrung das Cholesterin sowohl in freier als auch in Esterform im Blut während der Verdauungsperiode zunimmt.

Die Verdauungsperiode ist nun das Stadium der Assimilation für den Organismus. Die ständig höhere Assimilation in der Schwangerschaft wird also in dem Blute der Schwangeren einen Zustand schaffen, der mehr oder weniger dem der Verdauung ähnelt. Besonders werden die Fett- und Lipoidstoffe im Verlaufe der Schwangerschaft sich deshalb in erhöhter Menge nachweisen lassen.

Anknüpfend an die Tatsache der vermehrten Assimilation während der Schwangerschaft möchte ich eine allgemeine Erörterung über die Bedeutung der Fette und Lipoide für den gesamten schwangeren Organismus hier einschalten.

Haben die Lipoide eine besondere Bedeutung für den Schwangerenorganismus?

Es ist zum richtigen Verständnis der Schwangerschafts-Lipoidämie erforderlich, die Verhältnisse des übrigen Körpers auf seinen Fettgehalt hin in Betracht zu ziehen.

Wie zahlreiche Beobachtungen lehren, nimmt ja nicht nur im Blute der graviden Person, sondern auch an manchen anderen Stellen allgemein gesprochen das Fett zu.

Bevor wir uns aber dieser einschlägigen Frage zuwenden, scheint es mir zweckmäßig, auf die Verteilung und Bedeutung des Fettes und der fettartigen Substanzen in dem Organismus der Nichtgraviden etwas näher einzugehen.

Wir können sagen, daß das Fett ein ubiquitäres Vorkommen im ganzen Körper besitzt. Jedoch ist die Funktion desselben nicht in allen Teilen des Organismus dieselbe.

Wir haben in dieser Hinsicht ein wertvolles Kriterium in dem Hungerzustande des tierischen Körpers.

Da machen wir nämlich die Beobachtung, daß zwei Arten von Fett zu unterscheiden sind, nämlich ein von dem Ernährungszustande in hohem Maße abhängiges, das disponible, und ein von dem Organismus festgehaltenes, das Dauer- oder seßhafte Fett. Untersuchungen hierüber verdanken wir Traina. Dieser machte die Feststellung, daß das in den Drüsen, also lebenswichtigen Organen, enthaltene Fett, durch Hungerzustände nicht oder sehr schwer zum Schwinden gebracht werden kann. Jede Drüse enthält einen mehr oder weniger großen Vorrat an zum Teil makroskopisch, teils mikroskopisch nachweisbarem Fett.

Aus diesem und dem vorher erwähnten Umstande, daß der Hunger das Drüsenfett nicht beeinflußt, muß geschlossen werden, daß dieser Fettgehalt mit der Funktion der betreffenden Organe in direkter Beziehung steht.

Es ist nun durch zahlreiche Befunde sichergestellt, daß wir es in dem Fett, das wir in den verschiedensten Organismen nachweisen können, nicht mit einheitlichen Fettkörpern zu tun haben. Niemals treffen wir eine chemisch wohlcharakterisierte Fettsorte allein an. Es handelt sich immer um Gemische, und zwar sind immer dabei fettähnliche Stoffe, die unter dem Namen der Lipoide zusammengefaßt werden, beteiligt. Man kann sich davon bei jedem dem tierischen Organismus entnommenen Fett, auch z. B. schon im Unterhautfett, überzeugen. Wenn wir so allgemeinhin von Fett sprechen, meinen wir de facto immer ein Gemenge der verschiedensten Fettkörper.

Diese Tatsache hat sich auch durch Untersuchungen erhärten lassen.

Ausführliche Bearbeitung findet dieses Thema bei M. Dunin-Karwicka.

Es gibt Lipoide, welche das Phänomen der Doppelbrechung unter dem Polarisationsmikroskop zeigen. Zu diesen gehören nach den Untersuchungen Kawamuras die Cholesterinester, die Cholesterinfettsäuregemische, das Sphingomyelin, die Cerebroside und die Cholesterinkephalingemische. Die Glycerinester und Fettsäuren zeigen kein, die Seifen nur ein unbestimmtes Brechungsvermögen (cf. oben O. Lehmann).

Aus den Untersuchungsergebnissen M. Dunins und Karwickas geht hervor, daß solche doppelbrechende Lipoide bereits in

jedem Organ und Gewebe unter physiologischen Verhältnissen vorkommen. Am reichlichsten waren jedoch diese Körper vertreten in der Schilddrüse, den Epithelkörperchen, Nebennieren, Hoden und Hypophyse. Interessanterweise ergänzt er die Untersuchungen Trainas. Er stellte fest, daß weder der allgemeine Zustand der Ernährung, noch krankhafte Zustände, auf die Menge dieser Substanzen einen Einfluß ausüben. Das letztere dürfte vielleicht nicht für alle Fälle richtig sein (Intoxikationen), aber dessenungeachtet sehen wir wieder die Wichtigkeit auch der Lipoidstoffe für die Funktion des lebenden Gewebes und besonders der drüsigen Organe.

Ein schönes Beispiel bieten uns dafür die Geschlechtsdrüsen. In ihnen sind ja schon von vornherein die Fett- und Lipoidsubstanzen besonders reichlich vertreten; zur Zeit der erhöhten Funktion aber nimmt der Gehalt an diesen Körpern bedeutend zu. Das sehen wir sowohl am Hoden als am Ovarium.

Die Hoden enthalten sowohl in den Zellen der Tubuli contorti als auch der Zwischensubstanz, den sog. interstitiellen Zellen, Fett und Lipoide.

Die Hauptfunktion des Hodens ist die Spermabildung, ein Prozeß, der in seiner Kompliziertheit in chemischer und allgemein biologischer Hinsicht seinesgleichen sucht. Der männliche Organismus formt hier aus dem ihm zugeführten Material einen hochdifferenzierten Körper, dessen sonstige chemische Eigenschaften recht mannigfaltige sind.

Ich möchte die Ansicht vertreten, daß bei dieser komplizierten Arbeit, der Erzeugung und lebhaften Neubildung eines spezifischen Sekretes, die in dem Hoden enthaltenen Lipoide eine wesentliche Rolle spielen. Sie ermöglichen im Verein mit den Zellen der Tubuli contorti die Metabolie des Körpereiweißes zu dem spezifischen Sperma.

Eine ähnliche Ansicht hat Plato vertreten. Er faßte die interstitiellen Zellen des Hodens auf als ein für die Spermatogenese wichtiges Hilfsorgan, ebenso Kyrle und Masetti, von denen der letztgenannte die Zwischenzellen als bei den Destruktions- und Resorptionsprozessen, die sich in den Samenkanälchen abspielen, beteiligt ansieht.

Es soll hier nicht von der inneren Sekretion der interstitiellen Drüse die Rede sein, sondern nur von der Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Samenkanälchen und lipoider Zwischensubstanz.

Ein Zusammenhang dieser Gebilde ist anzunehmen, denn es ist ein Übertritt von Substanzen aus der interstitiellen Drüse in das Innere der Samenkanälchen beobachtet worden (Kyrle und Goldmann). Jede andere Erklärung für diesen Vorgang wäre gezwungen, und es ist nichts naheliegender, als den Übertritt von Zwischenzellensubstanz mit den funktionellen Bedürfnissen des Generationsepithels in Zusammenhang zu bringen.

Wenn wir zu den Vorgängen im Fötalleben zurückgreifen, so sehen wir eine auffallend stark entwickelte Zwischenzellensubstanz. Wenn aber die Bildung der Samenkanälchen einsetzt, also Material zur Bildung des Generationsepithels gebraucht wird, so nimmt die Zwischensubstanz ab.

Mit dem Eintreten der Pubertät, wenn also der Prozeß der Spermatogenese einsetzen soll, finden wir wieder Zwischenzellen von demselben Charakter wie beim Fötus. Der gemeinsame Gesichtspunkt, unter dem das Auftreten der interstitiellen Zellen im Fötalleben und bei Einsetzen der Pubertätsveränderungen betrachtet werden muß, ist in beiden Fällen die Neubildung. In dem ersteren die Ausbildung der Generationsepithelien, in dem zweiten die Spermatogenese. Daß die interstitielle Drüse sich beim geschlechtsreif gewordenen Individuum dauernd erhält, hat seinen Grund hauptsächlich darin, daß von jetzt ab das Generationsepithel seine stete Funktion ausübt.

Von beweisender Bedeutung für den innigen Zusammenhang von interstitiellen Zellen und Generationsepithel scheinen mir die Beobachtungen von Tandler und Groß.

Regaud und Lecaillon hatten vorher schon bei demselben Tier, dem Maulwurf, eine verschiedene Entwicklung der beiden Hodenbestandteile in den verschiedenen Monaten nachgewiesen.

Tandler und Groß konnten einen richtigen Saisondimorphismus nachweisen.

Zur Zeit der höchsten Entwicklung des generativen Anteils ist die interstitielle Substanz stark reduziert, zur Zeit der stärksten Rückbildung des generativen Anteils sind die interstitiellen Elemente auf dem Maximum ihrer Entwicklung angelangt.

Diese klaren Feststellungen, die bei weiteren Untersuchungen sicher noch Analogien finden werden, haben auch Tandler und Groß zu der ungezwungenen und m. E. richtigen Erklärung bewogen, daß die starke Entwicklung der Zwischenzellen im ruhenden

Hoden die bedingende Ursache für die nächste Spermatogenese darstellt.

Daß es sich hier um einfache Verdrängungserscheinungen handeln sollte, wenn die eine Hodensubstanz an Menge zu-, die andere abnimmt, ist bei den nachgewiesenen direkten Beziehungen der beiden Organteile wenig wahrscheinlich (Goldmann, Kyrle).

Als Analogie sei hier das Verhalten von Leber und Muskel bei der Arbeit herangezogen. Das in der Leber enthaltene Glykogen läßt sich durch reichliche Ernährung beliebig steigern. In der Ruhe ist also die Leber reich an Glykogen. Sobald die Muskeltätigkeit einsetzt, nimmt es aber je nach dem Grade der geleisteten Arbeit ab und kann bis auf ganz geringe Reste verschwinden. Es wird ein Zustand eintreten, bei dem alles in der Leber gebildete Glykogen sofort wieder weitergegeben wird, und wir werden infolgedessen nur wenig davon in der Leber antreffen. Setzen wir das Glykogen den Lipoiden der interstitiellen Zellen analog, so scheint es mir ganz erklärlich, daß bei stark entwickelter Sexualität, also starker Spermaproduktion, das Lipoid in geringer Menge angetroffen wird (Hahn), während bei Darniederliegen der sexuellen Funktion aus irgendwelchen Ursachen das Lipoid sich anhäuft.

In dem Ovarium ist eine ähnliche Anhäufung lipoider Substanz zu finden.

Man hat sie zum Teil mit den interstitiellen Zellen des Hodens verglichen.

Neben dem Corpus luteum, das ja eine relativ gut begrenzte Morphologie besitzt, kommen fett- und lipoidhaltige Zellen mehr oder weniger regelmäßig angeordnet über das ganze Ovarium verstreut vor.

Es soll nicht meine Aufgabe sein, über die Morphologie dieser Gebilde etwas auszusagen. Ich kann auf die letzthin erschienene Arbeit von Aschner, welche die Verhältnisse sehr ausführlich behandelt, hinweisen.

Ebenso wie für die interstitiellen Zellen des Hodens, so ist eine nutritive Bedeutung, abgesehen von der möglichen, aber auch von mancher Seite bestrittenen inneren Sekretion, für die Lipoidzellen des Eierstocks als vorhanden nicht abzulehnen.

Bei der Neubildung der Granulosazellen des Follikels werden Lipoide gebraucht, ebenso für die Ernährung des Eies und die Erhaltung seiner Lebenskraft. Man kann bei mit Sudan gefärbten

Präparaten sich davon überzeugen, wieviel Lipoidsubstanz z. B. ein reifender Follikel enthält.

Wird der Follikel atretisch, so entsteht die lipoidenreiche interstitielle Drüsensubstanz, kommt es zur Ausstoßung des reifen Eies, so bildet sich das Corpus luteum. Es ist für die Betrachtung hier gleichgültig, welche Art der Zellen bei der Bildung dieser Teile in Anspruch genommen wird, ob Stroma oder Granulosazellen; wichtig ist nur das Phänomen der Lipoidspeicherung, die einmal auf Kosten des zugrunde gehenden Eies (Bildung der interstitiellen Drüse), das andere Mal auf Kosten des interstitiellen Lipoidgewebes (Corpus luteum-Bildung) erfolgt. So ist es zu begreifen, daß bei Tieren, die eine regelmäßige Corpus luteum-Bildung (Menstruation) haben, die interstitielle Drüse in den Hintergrund tritt, ebenso bei der Bildung des Corpus luteum graviditatis, wo bei allen Tieren die interstitielle Eierstockdrüse in den Hintergrund gedrängt wird.

Diese Annahme der gegenseitigen Abhängigkeit von Eierstockbestandteilen untereinander steht nicht vereinzelt da.

So berichtet Hertwig: „Eine sehr merkwürdige Erscheinung findet sich nicht selten im Tierreich, daß ein Teil der produzierten Eier zugrunde geht, um andere Eier besser zu ernähren, z. B. bei den Arthropoden."

Der Gedanke also, daß lipoidhaltige Ovarialsubstanz zur Bildung und Reifung neuer Eier verwendet wird, hat eine phylogenetische Grundlage, die sich durch Studium sicher erweitern lassen wird.

Wie der Mechanismus der Beteiligung der Lipoide an den Neubildungsvorgängen im einzelnen vorzustellen ist, darüber bin ich in der Lage, folgende Ansicht von O. Lehmann hier anzuführen:

Lehmann, an den ich mich nach Studium seiner Arbeiten über flüssige Kristalle gewendet hatte, ist der Meinung (briefliche Mitteilung), daß die Lipoide bei den fraglichen Gestaltungsvorgängen in den Zellen gewissermaßen die Rolle eines Gerüstes spielen, so wie etwa die Schwibbogen beim Bau eines Gewölbes, indem die Richtkraft ihrer Moleküle auch fremde Moleküle zwingt, sich in bestimmte Richtung zu begeben; physikalisch wäre das recht wohl möglich. Man beobachtet z. B., daß fließende Kristalle von Ammoniumoleat feine Kristallflitterchen von Cholesterin zwingen können, sich in paralleler Stellung in ihre Masse einzulagern, und ähnliches in zahlreichen anderen Fällen.

Ist der Organismus der Zelle fertig aufgebaut, so ist das Ge-

rüstwerk der Lipoidsubstanzen überflüssig geworden und wird abgestoßen.

Hieraus geht hervor, daß die Lipoide sowohl als wichtige Faktoren bei Wachstums- und Neubildungserscheinungen angesehen werden dürfen, und daß sie nicht nur die Rolle wertloser Zerfallsprodukte zu spielen berufen sind.

Die Verhältnisse der beiden Generationsorgane, des Hodens und des Ovariums, wurden deshalb etwas ausführlich geschildert, weil sie uns einen anschaulichen Einblick für neoplastische Vorgänge bieten.

Wir haben dabei gesehen, daß die Lipoide bei dem Prozeß der Neubildung eine große Rolle spielen, so daß man von einem lokalen Abhängigkeitsverhältnis von lipoidspendenden und lipoidverbrauchenden Teilen sprechen darf. Es wurde das Abhängigkeitsverhältnis mit dem Verhalten von Leberglykogen zur Muskelarbeit verglichen.

Es ist aus dem Verhalten dieser Drüsen der Gedanke naheliegend, daß überall, wo eine Neubildung von Organsubstanz erfolgt, die Lipoide dabei in vermehrter Menge beansprucht werden.

Zu Hilfe kommt uns dabei die Erfahrung, daß in schnell wachsenden Tumoren und jungen Keimlingen pflanzlicher sowohl wie tierischer Natur die Lipoide reichlich vertreten sind, reichlicher als in Geweben, deren Wachstum einen Abschluß bereits erfahren hat.

Im Sinne der obigen Erörterungen betrachtet, gewinnt die vermehrte Fettmenge im Schwangerenkörper eine interessante Erklärungsmöglichkeit.

Ohne im speziellen auf die bis jetzt enorm angeschwollene Literatur der Graviditätsveränderungen eingehen zu wollen, muß in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß die Organe einer gesunden Schwangeren alle hyperplasieren, besonders aber die mit einer wichtigen Funktion betrauten parenchymatösen, die unter dem Namen der Drüsen zusammengefaßt werden können. Es handelt sich somit in den verschiedensten Teilen des Schwangeren-Organismus um Neubildungserscheinungen.

Es ist verständlich, daß hierbei die Lipoide eine große Rolle spielen.

Wenn Landsberg sagt, daß Corpus luteum und interstitielle Eierstocksdrüse auf den Eiweißstoffwechsel in der Schwangerschaft eine assimilatorische Wirkung ausüben, so kann ich nach dem

oben Gesagten ihm in dem Sinne beipflichten, daß diese lipoidreichen Organe und wahrscheinlich auch noch andere ein wertvolles Hilfsmittel bei der Neoplasie von Drüsensubstanz und anderer eiweißartiger Natur liefern, indem sie den Eiweißanbau vermitteln helfen.

Gleichzeitig mit der Hyperplasie der Drüsen ist eine Hyperfunktion derselben verbunden, die selbst bei gleichbleibender Einzelleistung der Zelle durch die Vermehrung der funktionierenden Substanz hervorgerufen wird.

Ob man nun in diesem oder jenem parenchymatösen Organ einmal mehr und ein anderes Mal weniger Lipoidtröpfchen nachweist, kann von ausschlaggebender Bedeutung nicht sein. Es kommt ganz darauf an, in welchem funktionellen Zustand das zu untersuchende Organ sich befand. Es kann ferner sehr wohl sein, daß zu Zeiten starker Inanspruchnahme die Drüse das Fett schnell verarbeitet, es ist ferner gut denkbar, daß prozentuelle Bestimmungen des Parenchymfettes keine positiven Schwankungen anzeigen, da ja hier die absolute Menge der Drüsensubstanz berücksichtigt werden muß. Bei mikroskopischen Untersuchungen endlich ist ein Verdecktwerden der Fett- und Lipoidsubstanzen durch Adsorption mit Eiweißkörpern, Kohlehydraten usw. möglich, so daß sie sich den färberischen Nachweisen entziehen. Abderhalden hebt das auch in seiner neuesten Ausgabe seines Lehrbuches hervor.

Es genügt, darauf hinzuweisen, daß die obige Betrachtungsweise von Wichtigkeit sein muß für den so oft diskutierten Begriff von Schwangerschaftsleber und -niere. Ohne auf die zum Teil recht widersprechenden Angaben eingehen zu können, möchte ich bemerken, daß es keine Frage sein kann, daß die genannten Organe typische Schwangerschaftsveränderungen zeigen müssen. Diese dürfen aber unter physiologischen Verhältnissen nicht im Sinn einer Degeneration gedeutet werden, sondern sind zunächst aufzufassen als Symptome einer Hyperplasie und Hypertrophie. Die Lipoide spielen dabei — physiologische Verhältnisse vorausgesetzt — eine diese Vorgänge begünstigende, vielleicht sogar überhaupt vermittelnde Rolle.

Ich möchte in diesem Zusammenhange auf die Beurteilung der sog. Funktionsprüfungen hinweisen, die hier und da zu der Feststellung einer gesteigerten Empfindlichkeit und mangelnden Widerstandsfähigkeit für gewisse drüsige Organe der Schwangeren geführt haben.

Man muß immer dabei bedenken, daß der Körper der Schwangeren sich bereits in einem Zustande der Funktionsprüfung sowieso befindet. Sellheim nennt die daraus resultierende imposante Leistungsfähigkeit der weiblichen Organe „den Ausdruck der weitgehenden Elastizität und Anpassungsfähigkeit des gesunden, reifen Weibes an Fortpflanzungsaufgaben".

Man hat denn auch in neuerer Zeit gefunden, daß Leber und Niere, sowie Herz der Schwangeren ausgezeichnet funktionieren. Ein Ergebnis, welches eigentlich von vornherein als selbstverständlich angenommen werden muß. Selbst wenn einmal ein Teil einer Funktionsprüfung im negativen Sinne ausfallen sollte, so muß immer das Resultat mit Vorsicht verwertet werden, denn eine Funktionsprüfung in der Gravidität kann leicht zu Überlastungsproben führen und ähnliche Verhältnisse schaffen, wie wir sie bei überanstrengtem Muskel durch die Ermüdungskurve graphisch darstellen können.

Es wurde bis jetzt der Fötus noch nicht in den Kreis der Betrachtungen gezogen. Wir brauchen aber nicht erst einen Beweis dafür, daß er den Typus einer Neubildung im wahrsten Sinne des Wortes darstellt. Auch sein Wachstum, seine von Monat zu Monat fortschreitende Entwicklung bedarf der Fette und Lipoide.

Man betrachte als Parallele hierzu diejenigen Tiere, welche einen lange bestehenden Dotterkreislauf haben. Das Nährmaterial, welches den Jungen dieser Tiere zugeführt wird, besteht zum großen Teil aus Fett- und Lipoidstoffen, wie man sich durch Analyse des Eidotters der verschiedensten Vögel überzeugen kann.

Das wachsende Ei bedarf in hohem Maße, mehr als andere Gewebe, zu seiner Weiterbildung der Lipoide und Fette.

Wie oben erwähnt, ist eine Fähigkeit des tierischen Organismus, Cholesterin neu zu bilden, noch nicht erwiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht. Es ist also anzunehmen, daß alles Cholesterin, das wir innerhalb der Eihöhle antreffen, von der Mutter stammt.

Der Fötus assimiliert also aus dem Blute der Mutter in beträchtlichen Mengen sowohl das Cholesterin als auch analogerweise andere Lipoide.

Damit ist das mütterliche Blut auch als Nahrungsquelle in dieser Beziehung gekennzeichnet.

Hierzu muß natürlich erst der Beweis geliefert werden, daß

Fett überhaupt von der Mutter auf das Kind übergeht. Doch ist diese Frage bereits als gelöst zu betrachten.

Hofbauer, dem wir für die Biologie der Plazenta viel verdanken, hat die Frage nach der Fettdurchwanderung durch die Plazenta ausführlich erörtert. Er hat auch den Beweis erbracht, daß mütterliches Fett auf den Fötus übergeht.

Der Nachweis wurde dadurch geführt, daß bestimmte verfütterte Fettstoffe wie Laurinsäure und auch Jod in dem Fett des Fötus wiedergefunden werden konnten. Farbstoffe wie Sudan und Alkannarot waren nur im Blut des Kindes, aber nicht in der Plazenta und auch nicht im Unterhautfettgewebe und sonstigen Fettdepots nachzuweisen.

Aus diesen Versuchen ist der Schluß zu ziehen, daß, wie es schon von vornherein wahrscheinlich war, mütterliches Fett die Plazenta in der Tat passiert.

Die Arbeit von Ballerini stellt es allerdings in Abrede. Ein Beweis, sagt er, für die Fähigkeit der Zotte, das Fett zu assimilieren, um es dem Fötus zuzuführen, ist weder histologisch noch chemisch erbracht. Es ist unverständlich, wie Ballerini nach dem Studium der Biologie der Plazenta von Hofbauer das behaupten kann. Eines ist allerdings sicher, daß der mikroskopische Nachweis von Fett in der Zotte dazu nicht ausreicht, aber wenn, wie Hofbauer bewiesen hat, der Fötus aus dem der Mutter verfütterten Kokosfett Laurinsäure in seinem Fettgewebe ansetzt, so ist damit eben der Beweis eines Fettüberganges von Mutter auf Kind erbracht. Daß der Fötus Fett aus dem mütterlichen Blut bezieht, ist also erwiesen, wir wissen nur nicht wie. Die Auffassung von Bonnet, die auch Bondi in seinen Untersuchungen stützt, besteht demnach sicher zu Recht, es ist nur noch die Frage, ob das Fett als solches oder gespalten die Zotten durchwandert. Dafür, daß es gespalten die Zotten passiert, sind Beweise noch nicht erbracht worden.

Als einziger experimenteller Versuch, eine Fettspaltung in der Plazenta plausibel zu machen, ist die Esterspaltung mit Salol anzusehen, die Hofbauer anführt. Ich habe diese Fähigkeit der Plazenta ebenfalls feststellen können. Wenn man Plazentarbrei oder Plazentapreßsaft mit Salol zusammenbringt, kann man bereits nach 1—2 Stunden eine deutliche Spaltung der Ester in Phenol und Salizylsäure durch die Eisenchloridprobe nachweisen.

Wenn nun dazu übergegangen wird, **auf die Verhältnisse der Lipoide zu im Blut sich abspielenden Prozessen einzugehen,** so ist von vornherein zu bemerken, daß diese wahrscheinlich mannigfacher sind als wir uns denken und beweisen können. In enger Beziehung scheinen sie zu den fermentativen Vorgängen und zu der Immunitätslehre zu stehen.

Lipoide können nach I. Bang auftreten als eigentliche Enzyme, als Enzymaktivatoren, als Kinasen, als Anregungsstoffe zur Enzymbildung und als Hemmungskörper. In bezug auf die Immunitätsforschung sind sie erkannt als Gifte, toxisch- und lytisch-wirkende, als Aktivatoren für Lysine, als Kinasen für Enzyme, Lysine, als Hemmungskörper bei Lysinen und Toxinen, als Antigene.

Es konnte nicht in dem Rahmen der Arbeit liegen, näher auf verschiedene solche Punkte einzugehen, es wurde nur das Verhalten des Cholesterins zu fermentativen Prozessen im Schwangerenserum untersucht, da dies mit der Abderhaldenschen Versuchsanordnung experimentell zugänglich erschien.

Die Cholesterinämie der Graviden in ihrer Beziehung zur Proteolyse im Schwangerenserum.

Durch die Arbeit Abderhaldens und seiner Schüler ist unsere Kenntnis von der Fermentation im tierischen Organismus in bahnbrechender Weise erweitert worden.

Aus ihren Experimenten geht hervor, daß im Organismus ganz neue, vorher nicht nachweisbare Fermente auf parenterale Zufuhr von Eiweiß sich bilden können.

So gewinnt z. B. das Serum eines mit Seidenpepton vorbehandelten Tieres die Fähigkeit, dasselbe Seidenpepton zu spalten, wie man durch entsprechende Versuchsanordnung außerhalb des Organismus beweisen kann.

Der Körper reagiert also nach der Art eines Reizungsvorgangs auf das eingebrachte Substrat mit der Bildung eines Ferments, ein Vorgang, der, wie mir scheint, in der Biologie eine Analogie in der Anpassung von Bakterien an die dargebotenen Nährböden besitzt.

In der Physiologie gibt es nun einen Zustand, der gleichsam ein Experiment mit parenteral eingebrachtem Eiweiß darstellt, nämlich die Schwangerschaft.

Es kommt hier die große Protoplasmamasse der Plazenta direkt mit dem mütterlichen Blute in Berührung.

Die anatomische Tatsache der Verschleppung von Chorionzotten in den Körper der Schwangeren haben I. Veit und Schmorl ausführlich beschrieben.

Veit war aber der erste, welcher auf die große Bedeutung dieser Verschleppung hingewiesen hat.

Er machte in seiner über die Deportation von Chorionzotten erschienenen Arbeit darauf aufmerksam, daß dieses verschleppte Eiweiß für die Physiologie der Schwangeren, besonders in chemischer Hinsicht, eine wichtige Rolle spielen würde.

Daß er hiermit nicht zuviel gesagt hat, beweisen die zahlreichen Untersuchungen, die in letzter Zeit im Anschluß an die erwähnte Tatsache erschienen sind.

Meine Aufgabe kann es hier nicht sein, auf die Spezifität der Abderhaldenschen Schutzfermente einzugehen. Darüber liegen auch schon genügend Veröffentlichungen vor.

Es soll nur zu einer Erklärung einer eigentümlichen Erscheinung der Abderhaldenschen Reaktion etwas beigetragen werden, die gegen Ende der Schwangerschaft einzutreten pflegt.

Bei den sehr zahlreichen, in unserer Klinik mit dieser Methodik angestellten Untersuchungen fiel mir auf, daß die Abderhaldensche Reaktion nicht in allen Monaten der Gravidität gleichmäßig ausfiel.

Die Ninhydrinfärbung, die bei unbefangener Annahme mit fortschreitender Gravidität eigentlich immer intensiver werden mußte, nahm im Gegenteil in den letzten Monaten deutlich ab.

Gleichzeitig konnte die Beobachtung gemacht werden, daß besonders stark getrübte Sera schwächer reagierten.

Ich bin dann daran gegangen, einen experimentellen Beitrag zu dieser Erscheinung zu liefern.

Die Annahme, daß das im Blut gebildete Ferment mit fortschreitender Schwangerschaft abnähme, erschien mir von vornherein nicht wahrscheinlich, denn diejenigen Stoffe eiweißartiger Natur, welche von der Plazenta stammen, müssen ja immer reichlicher werden, und es wäre nicht recht verständlich, wenn demgegenüber eine verminderte Fermentproduktion eintreten sollte.

Es konnte sich eigentlich nur um Stoffe handeln, die sich mit fortschreitender Schwangerschaft im Schwangerenblute anhäuften und einen hindernden Einfluß auf den Ablauf der Reaktion ausüben.

Bei der weiteren Überlegung, welche Stoffe das sein könnten, schien mir das Verhalten der Fette einer besonderen Untersuchung wert zu sein.

Es wurde zunächst ein Versuch mit Fettfütterung gemacht.

Eine im fünften Monat befindliche Schwangere, deren Serum eine starke Ninhydrinfärbung gab, bekam reichlich Speck und Butter zu essen. Zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme wurde dann Blut entnommen und wieder mit dem Serum die Abderhaldensche Reaktion angestellt.

Es ergab sich ein großer Unterschied in dem Ausfall der beiden Proben.

Die Abbildungen bringen das deutlich genug zum Ausdruck, und zwar entspricht Bild 2 dem unbeeinflußten Serum, Bild 1 dem nach Fettfütterung.

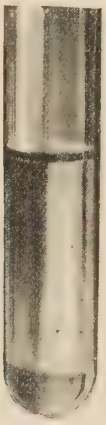


Fig. 1.

Fig. 2.

Somit ist der Beweis geliefert, daß Fettaufnahme einen Einfluß im Sinne der Abschwächung auf die Abderhaldensche Reaktion ausübt — an und für sich schon ein Grund, diese Reaktion möglichst nüchtern anzustellen.

Nun ist ja klar, daß diese Beeinflussung des Serums nicht auf einen, sondern nur auf ein Gemenge von Fettstoffen zurückgeführt werden kann, da auch Neutralfette und Lipoide der verschiedensten Art nach Fütterung im Blute sich vermehren. Da nun, um auf die Graviditätslipoidämie wieder zu sprechen zu kommen, das Cholesterin ein eigentümliches, hier von der Fütterung unabhängiges

Verhalten zeigte, habe ich dessen Verhalten der Abderhaldenschen Reaktion gegenüber untersucht.

Es wurde ein Schwangerenserum, welches eine kräftige Ninhydrinfärbung hervorbrachte, einmal mit und einmal ohne Zusatz von Cholesterin angesetzt. Das Cholesterin stand mir in diesem Falle als Emulsion, die Merck in 3% Form herstellen konnte, zur Verfügung[1]).

Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle III.

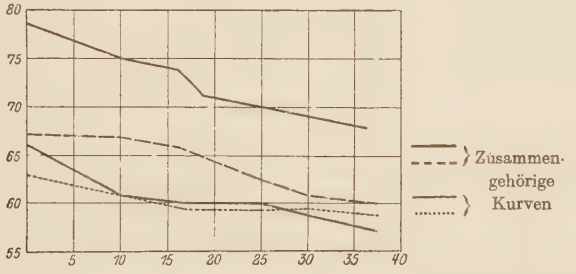
	Serum + Plazenta	Serum + Cholest. + Plazenta	Zeit der Schwangerschaft
1	1 ccm ++	1,5 ccm —	IX Monat
2	1 „ +++	1,5 „ +	IX „
3	1 „ +++	1,5 „ —	VIII „
4	1 „ ++	1,5 „ —	IX „
5	1 „ ++	1,5 „ +	X „
6	1 „ +	1,5 „ —	X „

In 1.—4. betrug die zugesetzte Cholesterinemulsionsmenge 2 ccm zu 5 ccm Serum, in 5. und 6. 2 zu 6 ccm Serum.

Es geht hieraus hervor, daß Cholesterin in geringer Menge dem zu prüfenden Serum zugesetzt imstande ist, die Ninhydrinfärbung bis zur vollständigen Aufhebung abzuschwächen.

Das Resultat war bei allen Versuchen eindeutig und wurde auch durch die optische Methode, bei der nur sehr geringe Mengen der Emulsion zugesetzt werden konnten, bestätigt. Vgl. folgende Tabelle.

Tabelle IV. Optische Versuche



Zur Verwendung kam 1 ccm Serum + 1 ccm Plazentapepton, in dem punktierten Versuch: 0,9 Serum + 0,1 Cholesterinemulsion + 1 ccm Plazentapepton.

Wie das Cholesterin nun im einzelnen wirkt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen.

[1]) Merck sei auch an dieser Stelle für sein großes Entgegenkommen gedankt.

Es sei in diesem Zusammenhang an die eigentümliche Beeinflussung der Kobrahämolyse durch Cholesterin erinnert und auf die Arbeiten von Hausmann, Abderhalden und Le Count verwiesen.

Möglich ist ferner eine direkte Beeinflussung der Fermentation im Sinne einer Hemmung.

Die Vorgänge erinnern dann an die Hemmung der Fermentation bei der Gerinnung der Milch.

Alois Kreidl und Lenz konnten nachweisen, daß Vollmilch um vieles später labt als Magermilch.

Für die Abderhaldensche Reaktion ergibt sich jedenfalls aus diesen Untersuchungen, daß man sie am zweckmäßigsten mit dem Serum einer nüchternen Person anstellt; ferner ist damit zugleich ihr schwächerer Ausfall gegen Ende der Schwangerschaft — die fortschreitend einen von der Nahrungsaufnahme unabhängigen höheren Lipoidspiegel aufweist — erklärt.

Ferner ist ein schwacher Ausfall der spezifischen Reaktion bei allen mit Lipoidämie einhergehenden Krankheitsbildern mit Vorsicht zu bewerten, z. B. Karzinom, Diabetes, Tuberkulose, Nephritis. So erkläre ich mir z. B. manche Fälle von Karzinom, bei denen das Serum das Substrat nicht mehr abbaute.

Eine besondere Betrachtung sei noch der Eklampsie gewidmet:

Hier konnte ich nachweisen, daß das Eklampsieserum einen Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen Schwangerenserum zeigt. Die Gesamtfett- und Lipoidwerte sind nämlich im Durchschnitt vermindert, während das Cholesterin immer relativ, meist auch absolut höhere Werte aufweist.

Die folgende Tabelle zeigt die Verhältnisse deutlich.

Tabelle V.

	Eklampsie	Gravidität
Gesamtfett	6,66	9,93
Freies Cholesterin	0,953	1,136
Cholesterinester	0,503	0,563

Nun ist von den verschiedensten Untersuchern die Beobachtung gemacht worden, daß die Abderhaldensche Reaktion bei Eklampsie oft schwach ausfällt. Ich halte es nicht für ohne weiteres zulässig, hieraus auf eine mangelhafte Fermentproduktion zu schließen, wie es von R. Freund bereits geschehen ist, sondern glaube den schwachen Ausfall auf Konto der Lipoidstoffe, besonders das des Cholesterins setzen zu müssen.

Es soll nun nicht behauptet werden, daß das Cholesterin allein die Fähigkeit hat, die Abderhaldensche Reaktion im Sinne einer Hemmung zu beeinflussen. Es mögen dies auch noch andere Körper tun.

Das Verhalten des Lecithins habe ich ebenfalls untersucht. Dieses hat allerdings in der Konzentration, wie das Cholesterin angewendet wurde, in keiner Weise eine Hemmung auszuüben vermocht.

Die Lipoidämie der Graviden und der antitryptische Titer.

Die angeführten experimentellen Untersuchungen und Erörterungen haben, wie mir scheint, eine direkte Beziehung zu dem in letzter Zeit wieder lebhaft bearbeiteten antitryptischen Titer im Serum, der auf diagnostische Verwertbarkeit für die Schwangerschaft untersucht worden ist.

Von den ziemlich zahlreichen darüber erschienenen Arbeiten will ich der Kürze halber hier nur die beiden neuesten von R. Franz und D. Adachi anführen.

R. Franz veröffentlicht aus der Knauerschen Klinik in Graz Untersuchungen über die antiproteolytische Kraft des Schwangerenserums in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett.

Er arbeitete mit der Methode von Fuld, Groß und Rosenthal und fand unter normalen Verhältnissen, daß der Titer von der Schwangerschaft bis zur Geburt ansteigt und im Wochenbett allmählich abfällt.

Am Ende der Schwangerschaft ist die antiproteolytische Serumwirkung gegenüber der Norm stark erhöht.

Bei zwei untersuchten Eklampsiefällen und bei einer Schwangerschaftsdermatose war unter der Geburt eine gegenüber normalen Verhältnissen stark erhöhte antiproteolytische Kraft des Serums vorhanden.

Die Erhöhung des antiproteolytischen Serumtiters kann also als ein konstantes Symptom der Schwangerschaft bezeichnet werden.

Adachi hat in der Charité Versuche zu dem Thema angestellt. Auch er gibt an, unter ganz besonderen Kautelen gearbeitet zu haben, und findet im großen Ganzen eine Bestätigung der Rosenthalschen Ergebnisse.

Bei 30 festgestellten klinischen Schwangerschaften fand er einen positiven Ausfall der Reaktion 29mal.

Interessant sind seine Ergebnisse, die er bei der Untersuchung von Eklampsieserum gefunden hat.

Bei sämtlichen Fällen war eine starke antitryptische Wirkung des Serums zu verzeichnen, die aber nicht unerhebliche Schwankungen zeigte.

Wenn wir das Ergebnis dieser beiden Untersucher zusammenfassen, so läßt sich sagen, daß bei der normalen Schwangerschaft ansteigend, besonders gegen Ende, ein die tryptische Proteolyse im Serum hemmender Körper auftritt, der auch bei Eklampsie und hier zumeist besonders stark vorhanden ist.

Über die Gründe dieser eigentümlichen Tatsache herrscht eine bei den einzelnen Autoren sehr verschiedene Ansicht. Als dabei in Betracht kommende wirksame Substanzen sind die differentesten Körper angesprochen worden.

So hat man an echte Antikörper, Fermente, Eiweißspaltprodukte, selbst kolloide Eiweißkörper gedacht, ohne jedoch für einen dieser Körper einen vollgültigen Beweis beibringen zu können.

Die Arbeiten von Przibram und Pick sind bei der Feststellung der Gründe nicht genügend berücksichtigt worden.

Diese Autoren konnten zeigen, daß durch Ätherextraktion die antiproteolytische Wirkung genuinen Serums aufgehoben werden kann. Sie sind der Ansicht, daß die hierbei wirksamen Körper Fettsäuren und Seifen sind. An die Beteiligung von Cholesterin scheinen sie nicht gedacht zu haben.

Jedenfalls geht aber auch aus ihrer Arbeit hervor, daß, allgemein gesprochen, Lipoidstoffe als Hemmungskörper bei proteolytischen Vorgängen fungieren können.

Diese Ansicht findet sich auch bereits bei anderen Autoren. So vermuten Schwarz und auch Gammeltoft in dem Antitrypsin Lipoidkörper.

Ich möchte in meinen oben angeführten Untersuchungen einen Beweis sehen, daß dabei die Lipoidstoffe eine wichtige Rolle spielen.

Wir hatten gesehen, daß das Cholesterin die proteolytische Kraft eines Serums zu schwächen imstande ist und zwar schon in sehr geringen Mengen. Ferner ist dieser chemische Körper im Schwangerenserum und besonders bei Eklampsie[1]) beträchtlich vermehrt,

[1]) Wenn auch von anderen Autoren schon eine starke Hager-Salkowskische Reaktion bei Eklampsie beobachtet wurde, so habe ich zuerst auf die beträchtliche Vermehrung des freien Cholesterins bei dieser Erkrankung hingewiesen. Das ist nur mit der Windausschen Methode möglich festzustellen, da die Salkowskische Reaktion auch von Cholesterinestern gegeben wird.

und gerade bei diesen Zuständen haben wir nach den Berichten der verschiedensten Autoren eine starke antitryptische Wirkung des Serums zu verzeichnen.

Somit scheint mir dies ein ungezwungener Schluß, daß Fettstoffe an der Erhöhung des antitryptischen Titers einen wesentlichen Anteil haben und daß das Cholesterin — hier ist freies Cholesterin gemeint — dabei eine wichtige Rolle spielt.

Versuche zum Nachweis einer Spaltung von Cholesterinestern.

Bisher war die Rolle des im Blute kreisenden freien Cholesterins betrachtet worden. Nun kommt aber das Cholesterin auch als Ester gebunden im Blute der Schwangeren vor und zwar in gegenüber dem nichtschwangeren Zustande erhöhter Menge.

Die nächsten Untersuchungen befassen sich damit, nachzusehen, ob zwischen dem freien und esterförmig gebundenem Cholesterin eine Beziehung derart bestehen könnte, daß durch Spaltung von esterförmigen Verbindungen Cholesterin frei wird.

Das gegebene Verfahren hierzu schien mir die Autolyse zu sein. Wenn hierbei nach dem Autolysieren mehr Cholesterin nachzuweisen war, mußte es aus irgendeiner, sei es lockeren, sei es festeren Bindung rein geworden sein.

Im Schwangerenblut sind derartige Untersuchungen noch nicht ausgeführt, wohl aber in anderen Blutsorten.

Kondo war wohl der erste, welcher auf Anregung von Röhmann ein cholesterinesterspaltendes Ferment im Blute des Pferdes nachzuweisen versuchte.

Er hatte damals noch nicht die Methode von Windaus zur Verfügung, sondern stützte sich auf den Nachweis freier OH-Gruppen des aus der Esterbindung freiwerdenden Cholesterins.

Seine Untersuchungen führten zu einem negativen Resultat, denn die Azetylzahl des Essigätherextraktes nahm weder bei der Autolyse des Gesamtblutes zu, noch wenn dem Blutkörperchenbrei Cholesterinester künstlich zugesetzt wurde.

Nach Kondo hat sich I. H. Schulz mit der Frage weiter beschäftigt.

Er benutzte die inzwischen bekannt gegebene Windaussche Methodik. Seine Untersuchungen erstrecken sich auch auf Menschenblut.

Sein Resultat besagt, daß sich eine Spaltung von Cholesterin-

estern nicht nachweisen läßt. Die Resultate waren im Menschen- und im Pferdeblut die gleichen.

Zu ganz anderen Resultaten gelangte S. Cytronberg.

Er konnte feststellen, daß das freie Cholesterin des Pferdeblutes beim Stehen in der Wärme zunimmt.

Die abweichenden Resultate von Schulz erklärt er damit, daß dieser mit den Einzelheiten der Digitoninfällung noch nicht genügend vertraut war.

Meine im Schwangerenblut ausgeführten Untersuchungen haben zu einem eindeutigen Resultat nicht geführt.

Sie wurden so angestellt, daß ein Teil des aus der Armvene steril aufgefangenen Blutes sofort in der früher von mir beschriebenen Weise verarbeitet wurde, ein Teil einer meist 24stündigen Autolyse bei 37 Grad C unterworfen wurde.

Die Resultate waren so, daß sie teils für, teils gegen eine Esterspaltung sprachen, denn die Werte für das freie Cholesterin schwankten bald im Sinne einer Vermehrung nach der Autolyse, bald in dem des Sichgleichbleibens; manchmal sogar erhielt ich eine Verminderung.

Es mußten nach alledem irgendwelche noch nicht geklärte eigentümliche Verhältnisse, entweder in dem Gang der Analyse oder dem Sichabspielen der Autolyse — etwa Bindung von freiwerdendem Cholesterin — vorliegen, die die Deutung des Resultates sehr erschweren.

Doch ließ sich weder das eine noch das andere mit Sicherheit entscheiden.

Bei der Durchsicht der inzwischen erschienenen neuesten Literatur über die Cholesterinbestimmung nach Windaus ist mir nun eine Arbeit von Th. E. Thaysen aus Kopenhagen zu Gesicht gekommen.

Auf die sehr ins Einzelne gehende Arbeit kann nicht ausführlich eingegangen werden.

Thaysen hat besonders die Technik der Cholesterinbestimmungsmethodik nach Windaus weiter bearbeitet.

Nach seinen Nachprüfungen muß das Cholesterindigitonin nicht mit 4 dividiert, sondern mit 0,2431 multipliziert werden, ferner bezeichnet er die Alkoholblutfällung, die auch ich angewendet habe, als für eine genaue Bestimmung des Cholesterins in dem Blutserum ungeeignet, da sie viel zu wenig Ausbeute gibt.

Wenn es sich herausstellen sollte, daß die unter sich differierenden Angaben der Autoren durch eine fehlerhafte Technik

erklärt werden, so hat Thaysen sich durch seine Untersuchungen ein großes Verdienst unzweifelhaft erworben.

Die von Herrmann und Neumann und mir gewonnenen Zahlen für die Schwangerschaftslipoidämie würden dann nur in quantitativer Hinsicht etwas einbüßen (der Unterschied der beiden Faktoren beträgt allerdings nur 0,0159), jedoch bleiben die Ergebnisse über die gegenseitige Verschiebung der Fettkörper vor und nach der Schwängerung in relativer Beziehung wertvoll und auch die von mir gefundene Tatsache bestehen, daß das freie Cholesterin fortschreitend mit der Gravidität sich vermehrt und bei der Eklampsie (vergl. oben) besonders hohe Werte erreichen kann.

Eine Erklärung könnten aber die Untersuchungen von Thaysen für die verschiedenen Resultate bei meinen Versuchen mit der Autolyse des Blutes geben.

Hier kann offenbar eine nicht ganz ausreichende Extraktionstechnik eine so große Rolle spielen, daß die Endwerte zu einer Verwertung des Resultates nicht geeignet sind.

Es wurde ferner untersucht, ob vor und nach der Autolyse von Schwangeren- und gewöhnlichem Serum eine schnellere und intensivere Färbung auf Zusatz von Chloroform und Schwefelsäure eintrat.

Die Technik im einzelnen zu beschreiben erübrigt sich. Die Salkowskische Reaktion wurde dabei so angestellt, daß das Serum im Reagenzglase mit Chloroform ausgeschwenkt wurde. Dann setzte es sich in der Ruhe wieder zu Boden und wurde mit konzentrierter Schwefelsäure (sp. Gew. I, 839) unterschichtet, so daß mit einer Pipette die Schwefelsäure direkt auf den Boden des Reagenzglases gebracht wurde. An der Grenze zwischen Chloroform und Schwefelsäure bildet sich dann mehr oder weniger schnell und intensiv ein roter Ring. Man entfernt am besten auf der Außenseite der Pipette die anhaftende Schwefelsäure, um beim Durchbringen durch das Serum die Fällung des Serumeiweißes zu umgehen.

Ergab sich wirklich eine stärkere Reaktion, so mußten die neuen Substanzen aus Verbindungen stammen, die vorher eine Salkowskische Reaktion nicht gaben. Es hat sich nun herausgestellt, daß zwar keine intensivere, aber eine schnellere Rotfärbung bei Anstellen der geschilderten Reaktion eintritt, woraus geschlossen werden kann, daß die reagierenden Substanzen schneller nach der Autolyse durch Chloroform extrahiert werden können, wahrscheinlich infolge der Lockerung an dem übrigen Verbande.

Versuche zum Nachweis einer Spaltung von Glyzerinestern.

Es wurde, um der Frage näher zu kommen, ob eine Fettspaltung im Blute existiert, nun das Verhalten des Tributyrins zum Blutserum untersucht.

In anderen als menschlichen Blutsorten, z. B. von Meerschweinchen und Kaninchen, ist eine glyzerinesterspaltende Fähigkeit nachgewiesen und zwar mit der stalagmometrischen Methode. Mono- und Tributyrin wurde z. B. von dem betr. Serum gespalten, was sich durch die Veränderung der Oberflächenspannung bemerkbar machte. Doch muß hervorgehoben werden, daß sich alle diese Versuche nur auf eine Esterase beziehen, die einfache Glyzerinfettsäureester spaltet. Es wäre besser, hier nur von einer Mono- oder Tributyrinase zu sprechen, als von einer Lipase des Blutes.

Der Nachweis der Spaltung eines Neutralfettes im Blute ist noch keineswegs erbracht, denn eine einfache Esterase vermag noch kein Neutralfett zu zerlegen, während umgekehrt eine echte Lipase auch einfachere Ester spaltet. Zu den Versuchen habe ich ebenfalls das Stalagmometer verwendet.

Die Versuche wurden nun so angestellt, daß das betr. Serum mit 30 ccm einer gesättigten wässerigen Tributyrinlösung, die ich frisch von Merck bezogen hatte, zusammengebracht wurde. Außerdem wurde ein Regulatorgemisch nach Angabe von Davidson angewendet (Phosphatgemisch).

Das Stalagmometer wurde vor jedem neuen Versuche mit Alkohol und Äther gereinigt und getrocknet.

Trotz zahlreicher angestellter Versuche gelang es mir nicht, eine Spaltung von Tributyrin nachzuweisen, gleichgültig ob die Reaktion bei 37 Grad oder bei 19 Grad vorgenommen wurde (Versuchszahl ca. 60).

Somit muß es noch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob eine fettspaltende Esterase des Schwangerenblutes existiert; eine Tributyrinase jedenfalls kann nach meinen Untersuchungen vorläufig nicht angenommen werden.

Stellt man den Versuch so an, daß man als Substrat Salol benutzt (Salizylsäurephenylester), so kann man an diesem Körper allerdings eine Spaltung nachweisen.

Die Versuchsanordnung ist einfach:

Man gibt zu dem steril entnommenen Serum etwas Salol und kann dann schon nach einstündigem Stehen dieses Gemisches bei

37 Grad eine Spaltung durch die bekannte Verfärbung nach Zusatz von Liquor Ferri nachweisen.

Dieser Nachweis hat aber keine hohe biologische Bedeutung zu beanspruchen.

Wir wissen seit den Untersuchungen von Nencki und Lüdy, daß aromatische Esterasen — die Untersucher verwendeten ebenfalls Salol — in vielen Organen wie Pankreas, Leber, Darm, Magen und Muskeln vorkommen.

Sie scheinen also eine sehr weite Verbreitung zu besitzen.

Auch Saxl hat fast in allen Organen eine esterspaltende Fähigkeit nachgewiesen. Er verwendete nicht Salol zu dieser Untersuchung, sondern Amylsalicylat. Saxl meint aber, daß eine nennenswerte Esterspaltung in den Organen kaum vorkommt. Für Monobutyrin und Monazetin konnte er eine solche durch Leber, Knochenmark und Serum kaum feststellen. Bei diesem Versuch auftretende Säure schiebt er auf autolytische Säurebildung und methodische Fehler.

Oppenheimer ist der Meinung, daß es immer mehr den Anschein gewinnt, als ob es sich im Blute zwar um ein gegen einfachere Ester wirksames und nicht um echtes, Neutralfette spaltendes Ferment handle.

Zusammenfassend läßt sich also über diesen Abschnitt sagen:

Die Lipoidämie der Graviden, auch alle bei allen anderen Zuständen, die zu einer solchen führen, hat eine Beziehung zu den im Blute sich abspielenden fermentativen Prozessen.

Das wurde nachgewiesen dadurch, daß nach Fettfütterung die Abderhaldensche Reaktion sehr viel schwächer ausfiel und freies, zu dem Serum gebrachtes Cholesterin im Sinne einer Hemmung auf die Proteolyse wirkte.

Das Ansteigen des antitryptischen Titers während des Verlaufes der Schwangerschaft und sein besonders hoher Wert bei Eklampsie berechtigt zu dem Schlusse, daß antitryptisch wirkende Körper unter den Lipoiden sich befinden und das Cholesterin dabei eine wichtige Rolle spielt.

Die Spaltung von Neutralfett im Blute der Schwangeren ist als keineswegs bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht anzusehen.

Niedere Ester, wie Salol, werden schnell gespalten, doch war eine Zerlegung des Cholesterinölsäureesters nicht mit Sicherheit nachzuweisen.

Mittels der stalagmometrischen Methode von Traube wurde das Tributyrin auf Spaltung durch Schwangerenserum untersucht. Es konnte eine solche aber nicht nachgewiesen werden.

Die Hager-Salkowskische Reaktion tritt im autolysierten Serum schneller ein, ohne intensiver zu werden, woraus auf eine Lockerung während der Autolyse der die Reaktion gebenden Choesterinverbindungen aus den übrigen Bestandteilen des Serums geschlossen wird.

Lipoide als Hormone.

Durch Arbeiten der neueren Zeit ist die Stellung der Lipoide zu den Hormonen in nähere Betrachtung gezogen worden.

So konnte Herrmann[1]) davon berichten, daß ein aus dem Corpus luteum bereitetes Lipoid einen großen Einfluß auf das Genitale entfaltete.

Hierdurch ist jedenfalls sehr wahrscheinlich gemacht, daß die Lipoide auch als Hormone funktionieren können.

Einseitig und unberechtigt wäre nun der Standpunkt, daß die Hormone immer als Lipoide auftreten, wie denn überhaupt eine Einheitlichkeit der Hormone als nicht bestehend anzusehen ist. Das für die Atmung in Betracht kommende Hormon ist z. B. die Kohlensäure (Miescher), also ein sehr einfacher chemischer Körper. Von der einfachen Bauart dieses allgemeinen Stoffwechselendproduktes angefangen kann die Konstitution und sonstige Beschaffenheit der endokrinen Organabscheidungen hinaufsteigen bis zu den kompliziert gebauten Lipoid- und Eiweißkörpern.

Eine sehr beliebte Methodik zur Erforschung der hormonalen Wirkung von Organen, besonders der endokrinen Drüsen, war von jeher die Extraktbereitung. Hier hat besonders die chemische Industrie eine große Reihe von sog. Organextrakten auf den Markt gebracht und zur Verfügung gestellt, durch die zweifellos unsere Kenntnisse von der hormonalen Wirkung der Organe gefördert worden sind.

Ein großer Streit herrscht aber immer noch darüber, welche Art der Extrakte dem betreffenden Organ am meisten entspricht.

Das zu beantworten ist sehr schwierig. Die Erfahrung hat gezeigt, daß in einem Organ mehrfache sich entgegengesetzt arbeitende Substanzen hormonaler Natur enthalten sein können.

[1]) Die neueste Arbeit von H. erschien nach Fertigstellung meines Manuskriptes, konnte also nicht in den Rahmen der Betrachtung gezogen werden.

Die Untersuchungsresultate sind auch von den einzelnen Autoren oft so verschieden über ein und dasselbe Thema, daß in mancher Beziehung Unklarheiten der Ansicht zustande gekommen sind.

Im Folgenden, welches einen Beitrag zur hormonalen Wirkung der Plazenta bringen soll, ist nur die Gruppe der Lipoide in Rücksicht gezogen worden.

Vor dem Eingehen auf das Thema seien noch einige allgemeine Erörterungen über Bereitung und Wirksamkeit von Extrakten eingeschaltet.

Zunächst einige Bemerkungen über Extraktbereitung überhaupt:

Wenn wir aus irgendeinem Substrat einen Extrakt bereiten wollen, so hängt dessen Zusammensetzung und Beschaffenheit in der Hauptsache von dem Lösungsmittel ab.

Aus einem Gemisch von Peptonen und Fett werden wir mit Wasser nur das Pepton extrahieren.

Um bei dem Beispiel zu bleiben, werden die Verhältnisse auf einmal ganz andere, wenn jetzt statt des Wassers Alkohol als Extraktionsmittel Verwendung findet. In ihn werden in der Hauptsache die Fette übergehen. Wir bekommen aber trotzdem keinen reinen Fettextrakt mit Alkohol, denn wir wissen, daß derselbe sich in beliebigen Verhältnissen mit Wasser mischt. War also in dem Substrat ein wassergelöstes Produkt, z. B. Pepton, enthalten, so kann es ohne weiteres in den Alkoholextrakt übergehen.

Man kann sich ohne weiteres in einer Versuchsreihe davon überzeugen.

Nimmt man z. B. Alkohol in den verschiedensten Konzentrationen bis zum absoluten und versetzt ihn mit einer Peptonlösung, so kann man bis zu dem absoluten Alkohol hin das Übergehen von Pepton in denselben durch die Biuretprobe im Filtrat unschwer nachweisen.

Dasselbe gilt von dem Glyzerin.

Glyzerin mischt sich ebenfalls in jedem Verhältnis mit Wasser und es gehen daher in jeden Glyzerinextrakt wasserlösliche Substanzen über.

Würden wir in dem oben angeführten Beispiel der Mischung von Peptonen und Fett aber als Lösungsmittel Petroläther verwenden, so bekämen wir lediglich das Fett in Lösung, da sich Wasser und wassergelöste Substanzen im Petroläther absolut nicht lösen.

So ist es erklärlich, daß je nach den Lösungsmitteln, wenn wir nun auf die Organextrakte zu sprechen kommen, die verschiedenen Autoren so sehr verschiedene, zum Teil sogar gegenteilige Resultate bekommen haben, denn es kann durchaus sein, daß mit verschiedenen Lösungsmitteln ganz entgegengesetzte Erfolge bei dem Experiment sich herausstellen. Macht jemand einen rein wäßrigen Extrakt, so bekommt er alle in Wasser löslichen Eiweißkörper in diesen hinein.

Wir wissen nun, daß letztere eine hohe pharmakologische Wirksamkeit entfalten. Es sei nur erinnert an die Symptome der Peptonvergiftung, die große Ähnlichkeit mit den von manchen Untersuchern beobachteten Anaphylaxieerscheinungen im Tierexperiment darbieten.

Ferner geht eine wichtige Gruppe von Eiweißkörpern in den wäßrigen Extrakt über, nämlich ein spezifischer Bestandteil der Zellkerne, die wir unter dem Namen der Nucleoproteide zusammenfassen. Auch diese Körper sind im höchsten Grade toxisch für den Organismus. In einer von Abderhalden und Grigoresku erschienenen Publikation wird als hervorstechendes Symptom das Auftreten von Kieferkrämpfen angeführt.

Ein klassisches Beispiel jedoch für die verschiedenartige Wirkung von Organextrakten bietet uns die Nebenniere: Es haben hier manche Autoren, sowohl mit wäßrigen als auch mit alkoholischen Extrakten, experimentiert.

Die spezifisch wirksame Substanz ist das seit Takamine und Aldrich bekannte Adrenalin.

Die chemische Untersuchung hat gezeigt, daß das Adrenalin in Schwefeläther und Petroläther absolut unlöslich, in Alkohol und Wasser (in letzterem mehr) schwer löslich ist.

Nehmen wir nun den Fall, daß ein Experimentator einen Schwefel- oder Petrolätherextrakt aus der Nebenniere bereitet, so übersieht er ganz bestimmt das Adrenalin. Er wird die Erfahrung machen, daß er nur blutdrucksenkende Substanzen hineinbekommen hat, die hauptsächlich nach zahlreichen vorliegenden chemischen Untersuchungen in der Nebennierenrinde lokalisiert sind und sehr viel Cholin enthalten, welches den Blutdruck sehr stark herabsetzt und direkt als Antagonist des Adrenalins, des Produktes des Nebennierenmarkes, betrachtet wird.

Ein Alkoholextrakt aus der Nebenniere hätte nach den vorher-

gehenden Erörterungen einen wenig wirksamen Extrakt je nach seiner Alkoholkonzentration hervorgebracht.

Denn es wären mit ihm sowohl blutdrucksenkende (Cholin) als auch blutdruckerhöhende Substanzen, letztere in geringerer Menge (Adrenalin), übergegangen. Das Beispiel zeigt, daß alle Extrakte, welche mit Alkohol oder Glyzerin bereitet sind, keinen Anspruch auf völlige Reinheit von Eiweißprodukten machen können. Es ist allerdings möglich, daß mit verschiedenen chemischen Mitteln eine Enteiweißung der Extrakte herbeigeführt werden kann. Indessen sind diese meist so kompliziert, daß sie die Wirksamkeit wenigstens nicht beeinträchtigen können.

Eine Gruppe von Körpern verdient hier eine besondere Erwähnung, welche in den enteiweißten Organextrakten vorhanden sind, und z. B. in den uns seinerzeit von Hoffmann und La Roche zur Verfügung gestellten Organextrakten als wichtige Bestandteile angeführt werden.

Es sind das die sog. proteinogenen Amine, zu denen wahrscheinlich auch das Adrenalin gehört. Es ist bekannt, daß diesen Körpern eine hohe pharmakodynamische Wirkung, besonders auf die glatte Muskulatur innewohnt. In gemeinsam mit Dr. Aschner ausgeführten Untersuchungen konnten wir nachweisen, daß in einer Reihe Drüsen mit innerer Sekretion derartige Stoffe enthalten sind. Es wird von Guggenheim vermutet, daß die Hypophyse ihre wehenerregende Wirkung spezifischen Aminen verdankt. Es sei kurz darauf hingewiesen, daß wir in der Darmschleimhaut einen ähnlichen Körper nachweisen konnten, der, wie von Popielski nachgewiesen wurde, mit dem Histamin identisch sein soll.

Diese Produkte wird man also schwerlich durch ein Enteiweißungsverfahren aus einem wäßrigen Alkohol oder Glyzerinextrakt eliminieren können.

Bei den folgenden Versuchen kam es mir darauf an, eine möglichst reine isolierte Gruppe von Körpern aus dem organischen Substrat abzuscheiden unter Vermeidung aller zu der Gruppe der wasserlöslichen Eiweißkörper gehörenden Produkte.

Deshalb verwendete ich einen mit Petroläther ausgezogenen Alkoholextrakt.

Hierzu bestimmte mich auch die Mitteilung von Herrmann, welcher auf dem Gynäkologenkongreß in Halle 1913 seine Mitteilung über die Isolation eines stark wirksamen Lipoides besonders aus dem Corpus luteum machte. Er erhielt damit eine auffallend

starke elektive Wirkung auf das weibliche Genitalsystem. Ähnliches beobachtete er an der Plazenta. Ich mußte daher dieses Lipoid oder die in ihm wirksame Substanz in den Petrolätherextrakt mit hineinbekommen.

Darstellungsweise des Extraktes.

Das zu untersuchende Organ wird zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung abgespült; bei blutreichen Organen entfernte ich das anhaftende Blut, indem ich das Organ zerkleinerte, was man entweder durch eine Hachiermaschine oder auch durch Verreiben mit Quarzsand erreichen kann, und in einen Mullbeutel gewickelt direkt unter den laufenden Hahn der Wasserleitung hing. Es empfiehlt sich, diese Methode schon aus dem Grunde anzuwenden, als dabei kein Material verloren geht und das Blut in kürzerer Zeit wegen der intensiven Spülung als auf andere Weise entfernt werden kann. Der so gewonnene Organbrei wird noch weiter fein verrieben und mit dem zehnfachen Volumen 96 % Alkohols, nachdem er ordentlich zwischen Fließpapier ausgepreßt worden ist, gefällt.

Die Fällung bleibt 24 Stunden in einer verkorkten Flasche bei Bruttemperatur stehen und wird während dieser Zeit öfters energisch geschüttelt. Es hat sich dann der Alkohol scharf gegen den Niederschlag abgesetzt und wird nun am zweckmäßigsten durch eine Nutsche abgesaugt.

Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und ebenso wie der feste Rückstand mit leicht siedendem Petroläther (30—50° Siedepunkt) extrahiert.

Der gesammelte Petrolätherextrakt wird in eine Schale gegossen, wo er bequem verdunsten kann, oder, falls man es mit der Bereitung des Extraktes eiliger hat, auf dem Wasserbade oder Asbestnetz sehr vorsichtig abdestilliert. Der Rückstand stellt dann den durch Petrolätherextraktion gewonnenen Lipoidextrakt des betreffenden Organes dar.

Es sei bemerkt, daß der Alkoholextrakt nicht mit dem Lipoidextrakt an Gehalt gelöster Substanzen identisch ist. Gerade bei der hier in Rede stehenden Extraktbereitung aus der Plazenta fiel mir öfters auf, daß in dem Alkoholextrakte harzähnliche Stoffe sich befanden, die im Petroläther ganz unlöslich waren. Es muß also schon von vornherein als sicher angesehen werden, daß der Petrolätherextrakt ein reineres Produkt als der Alkoholextrakt darstellt. Die harzigen Substanzen, die bei der Extraktion aus dem alkoho-

lischen Extrakte zurückblieben, waren oft ziemlich beträchtlich. Sie klebten in hartnäckiger Weise an der Wand der Gefäße und dem Spatel fest und trockneten nach kurzer Zeit zu einer harten und spröden Masse ein. Die nähere Untersuchung dieser Körper habe ich nicht durchgeführt. Ob es Harze in dem strengen chemischen Sinne sind, kann ich also nicht entscheiden, vermutlich befinden sich aber in diesem zähen Rückstande auch Eiweißkörper.

Es handelte sich nun um die Frage, wie man den Petroläther injizieren solle. Andere Autoren, so z. B. Fellner, brachten ihre Extrakte, über deren Qualität und Wirkung weiter unten berichtet werden soll, in eine wäßrige Suspension.

Ich habe im Anfang denselben Weg eingeschlagen.

Der nicht ganz bis zur Trockene eingedunstete oder abdestillierte Petrolätherextrakt wurde erst mit wenig, dann mit mehr destilliertem Wasser geschüttelt.

Es gelang so in der Tat eine leidliche Emulsion herzustellen, die sich jedoch auf die Dauer so veränderte, daß die Lipoidkörper sich in Klumpen ausschieden und durch nochmaliges Schütteln schwer emulsierbar waren. Deshalb habe ich mich später eines anderen Verfahrens bedient.

Der Petrolätherextrakt wurde ganz zur Trockene eingedunstet und mit ganz wenig Toluol gelöst. Diese mit Toluol hergestellte Lösung läßt sich mit destilliertem Wasser sehr leicht emulgieren, und wenn aus der Emulsion ein oberer Rand sich abgesetzt hat, kann man sich doch jederzeit spielend leicht die Emulsion wiederherstellen.

Um einer steten Keimfreiheit des Extraktes sicher zu sein, wurde die Emulsion in Mengen von je 1 ccm gleich nach der Bereitung abgeteilt und in sterile, kleine Eprouvetten eingeschmolzen, die dann dreimal zwei Stunden bei 56° sterilisiert wurden.

Über die innersekretorische Wirkung der Plazenta.

Die Plazenta kann direkt und indirekt als innersekretorische Drüse wirken, einmal, indem sie die Abgabe der von der Frucht gebildeten Reizstoffe übermittelt, und außerdem durch ihre eigenen spezifischen Sekrete.

Ihre Wirksamkeit kann sich bei einfacher Betrachtung ihrer Lageverhältnisse recht beträchtlich gestalten, denn sie kommuniziert mit einer großen durch die Zotten noch vergrößerten Oberfläche direkt mit der mütterlichen Blutbahn.

Die unmittelbare oder direkte innersekretorische Wirkung der Plazenta geht aller Wahrscheinlichkeit nach von dem Synzytium aus.

Ob die von Letulle und Larrier hier beobachteten feinen Kugeln damit im Zusammenhang stehen, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, jedenfalls könnten sie auch dann eine hormonale Wirkung entfalten, falls sie, wie Ercolani, Creighton und Pinoy behaupten, ein Degenerationsprodukt darstellen und als solches in das mütterliche Blut abgegeben werden. Ferner ist zu überlegen, ob sie nicht mit dem dort beobachteten, fein verteilten Fett identisch sind.

In der vorexperimentellen Zeit ist die Rolle der Plazenta als endokrines Organ aus den Schwangerschaftsveränderungen des Organismus, besonders dem Wachstum der Brustdrüse, geschlossen wurden.

Indessen ist hier zu bedenken, daß diese Annahme eigentlich nicht für die Plazenta allein gemacht werden konnte, denn es handelt sich ja immer um die Anwesenheit von Frucht und Plazenta im Körper der schwangeren Frau, so daß auch die Einwirkung der Frucht dabei in Rücksicht gezogen werden muß. Die Veränderungen der Drüsen mit innerer Sekretion z. B. können nur als ein Resultat fötal-plazentarer Hormone aufgefaßt werden, und eine richtige Beweiskraft kommt eigentlich nur Zuständen zu, in denen Plazenta allein im Körper vorhanden ist, z. B. zurückgebliebene Plazenta, Blasenmole, Chorionepitheliom, missed labour. Bei den beiden Zuständen von Blasenmole und Chorionepitheliom ist aber die Meinung der Autoren verschieden.

Man glaubt teilweise, im Gegensatz zu Halban und Seitz, daß die krankhaften Veränderungen des Chorions, welche diese im Sinne einer plazentaren Überfunktion deuten, durch eine fehlerhafte Funktion des Follikelapparates ausgelöst werden (Fraenkel und Pick).

Die klinische Studie von Halban über die innere Sekretion von Ovarium und Plazenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse gab den Anstoß zur experimentellen Erforschung dieser Frage.

Halban vertritt die Ansicht, daß die Plazenta, speziell ihr epithelialer Anteil die wirksamen Schwangerschaftssubstanzen enthält; der Fruchtkörper hat seiner Meinung nach überhaupt nichts mit dem Auslösen der Schwangerschaftsreaktionen zu tun.

Die letzte Ansicht ist nicht zwingend erwiesen und gewinnt wenigstens für den Gesamtstoffwechsel in der Schwangerschaft eine

gewisse Unwahrscheinlichkeit dadurch, daß Landsberg in seinen Stoffwechselversuchen zu anderen Resultaten kam.

Er fand, daß bei abgestoßener Frucht keine Stoffretention mehr stattfindet, ebenso nicht bei Plazentarverhaltung, aber die Anwesenheit und die Entwicklung der Frucht als solche wirkt „assimilationsfreudig" auf die mütterliche Zelle und bald kommt es infolgedessen zu hypersekretorischen und hyperplastischen Erscheinungen.

Indessen müssen wir wohl, vor allem nach Halbans Untersuchungen, wenigstens für die Brustdrüse eine hormonale Beeinflussung anerkennen, die besonders auch dadurch deutlich wird, daß bei zwei Fällen von Blasenmole nach der Ausstoßung derselben Milch in die Brüste einschoß und reichlich sezerniert wurde (Christofolettie und Hitschmann).

Wenn wir fragen, wie Halban sich den Mechanismus der Beeinflussung der Brustdrüse auf Grund seiner klinischen Studien dachte, so kommen wir damit zu gleicher Zeit auf die Erörterung der experimentellen Seite dieses Problems zu sprechen.

Es müssen Stoffe sein, die primär eine Hyperämie des zu stärkerem Wachstum kommenden Organes anzeigen, denn es ist schlechterdings undenkbar, daß ohne vermehrte Zufuhr eine Substanzvermehrung irgendeines Gebildes eintreten kann.

Derartige Stoffe werden dem Organismus sowohl von dem Ovarium als von der Plazenta in den Kreislauf geschickt.

Die Menstruation gibt uns für die Ovarien den Beweis durch das Auftreten interstitieller Blutungen der Mamma, sowie eine direkte Beeinflussung der Drüsensubstanz, wie sie sich in Schwellung der Drüse und Kolostrumsekretion kundgibt.

Dieselben Veränderungen, nur noch in viel stärkerem Maße, verursacht die Plazenta, denn die zur Zeit der Gravidität häufigeren Blutungen der Mamma, die enorme Neubildung spezifischen Brustdrüsengewebes und die reichliche Kolostrumsekretion sind Folgen plazentarer Hormone. In beiden Organen, den Ovarien sowohl wie der Plazenta, sind daher Stoffe enthalten, die die allgemeine Eigenschaft besitzen, eine erhöhte Blutfüllung bis zur Zerreißung der Gefäße zu erzeugen, und damit ist die Möglichkeit der Anregung einer Hypertrophie ohne weiteres gegeben. Die wirksame Substanz ist an die Zotte gebunden, und es existiert eine Verwandtschaft mit der Substanz der Follikelzellen. Der von Halban klinisch geforderte und nachgewiesene Einfluß der Plazenta auf die Brustdrüse wurde nun auch experimentell in Angriff genommen.

Basch berichtet, daß er nach subkutaner Einverleibung eines wäßrigen Plazentarextraktes bei Tieren, die schon früher gesäugt hatten, Milch bekommen konnte.

Virginelle Tiere reagierten nicht in dieser Weise.

Dann haben Lederer und Przibram beobachtet, daß bei Ziegen die schon bestehende Milchsekretion nach intravenöser Zufuhr von Plazentarextrakt eine Steigerung erfuhr.

Die einzigen Autoren, welche beim virginellen Tier eine deutliche Milchsekretion, die auch mikroskopisch bestätigt wurde, bekamen, waren Aschner und Grigoriu, die auf dem 8. internationalen Physiologenkongreß in Wien, September 1910, ihre an Meerschweinchen gewonnenen Resultate demonstrieren konnten. Der hier verwendete Extrakt war ein wäßriger. Andere Extrakte wurden ebenfalls geprüft: alkoholische, die Alkoholfällung des wäßrigen Extraktes und der auf 100° erhitzte wäßrige Extrakt.

Alle konnten wohl eine vermehrte Blutfüllung und manchmal eine Absonderung von trübem Kolostrum, aber keine richtige Milchsekretion hervorbringen; daraus wird geschlossen, daß das die Milchsekretion und auch die Brustdrüsen-Hypertrophie erzeugende Agens durch Alkohol und Hitze zerstört wird.

Von Wichtigkeit scheint mir, darauf hinzuweisen, daß nach der Meinung der genannten Autoren Lipoid selbst beim schon einmal in der Säugeperiode befindlich gewesenen Tier keine Milchsekretion erzeugen kann und auch alkohollösliche Lipoide selbst für die Brustdrüsen-Hypertrophie beim virginellen Tier nicht in Betracht kommen könnten. Geprüft wurden Cholesterin und Lecithin, also eine sehr kleine Zahl von Lipoiden.

Im Anschluß hieran können die von Fellner gewonnenen Resultate betrachtet werden.

Fellner hat die Einwirkung von Plazentarextrakt auf die Brustdrüse untersucht. Seine Ergebnisse stehen, was die Definition des wirksamen Stoffes anlangt, nicht ganz im Einklang mit den von Aschner und Grigoriu gewonnenen Resultaten.

Fellner hat einen wäßrigen Alkohol-Ätherextrakt aus der Plazenta benutzt und schreibt im Gegensatz zu den beiden letztgenannten Autoren die Wirksamkeit zwar nicht bestimmt, aber doch mit einiger Wahrscheinlichkeit lipoidähnlichen Stoffen zu. Er sagt: „der Stoff geht in den Kochsalzextrakt über, ist in Alkohol-Äther und Azeton löslich, dürfte vielleicht ein Lipoid sein.“

Er erhielt bei der Brustdrüse eine Vermehrung der Drüsenläppchen und Abscheidung eines oft trüben Sekretes.

Eine Milchbildung konnte niemals beobachtet werden.

Dabei war die Wirkung des Extraktes aus der arteigenen Plazenta schwächer als aus der menschlichen.

Ich bin ebenfalls in der Lage, einen ergänzenden Beitrag zu dieser Frage bringen zu können.

Der von mir in oben angegebener Weise hergestellte Petrolätherextrakt rief stets eine Hyperämie der Mamma hervor, derart, daß schon makroskopisch die von reichlicher Gefäßinjektion herrührende dunkle Verfärbung des Warzenhofes und der Umgebung sich sichtbar machte.

Die Drüsensubstanz erfährt ebenfalls eine Vermehrung, jedoch war diese in der von mir beobachteten Zeit (bis 14 Tage) nicht sehr stark, aber, wie die Bilder zeigen, recht deutlich (cf. Tafel IV, Fig. 1 und 2). Trübes Kolostrum fand ich nie, sondern nur eine helle, durchsichtige Flüssigkeit in geringer Menge.

Die Mamille vergrößerte sich etwas, vor allem war sie gegenüber dem Kontrolltier in einem turgeszenteren Zustand. Ein beträchtliches Wachstum konnte aber nicht konstatiert werden.

Von Wichtigkeit scheint mir aber die Feststellung zu sein, daß ein in dem Petrolextrakt enthaltenes, von Eiweiß freies Lipoid imstande ist, eine elektive Hyperämie der Brustdrüse und Wachstumsveränderungen einzuleiten. Wir können sagen, in der Plazenta existiert ein Hormon, welches Lipoidcharakter besitzt und in Beziehung zur Hypertrophie der Brustdrüse steht.

Ich kann also die Vermutung Fellners, daß es sich vielleicht um ein Lipoid handeln könnte, dahingehend modifizieren, daß wir ein so wirksames Agens von Lipoidcharakter in der Plazenta als sicher annehmen können[1]).

Was die Wirkung auf den Uterus anlangt, so kam Fellner dabei nach Injektion seines Plazentarextraktes zu Resultaten, die auf eine allgemeine Hyperplasie hinausliefen.

Es wurde Vermehrung der Drüsen im Uterus, stärkeres Wachstum der Muskulatur und allgemeine Hyperämie beobachtet.

Die Ergebnisse meiner Injektionsversuche waren entsprechende.

[1]) Herrmann glaubte ein Pentaminodiphosphatid dieses Charakters gefunden zu haben, ist aber neuerdings der Meinung, daß das wirksame Agens nur mit diesem mitgerissen wurde. Es wird auf seine Arbeit verwiesen. Monatsschrift f. Geb. u. Gyn. 1915, H. 1.)

Zu beobachten war stets eine Hyperämie nicht nur der kleinen subepithelialen Uterusgefäße, sondern auch der größeren im Myometrium befindlichen. Das Mesometrium erfuhr eine Verbreiterung und zeigte schon nach kurzer Zeit stark entwickelte, reich verzweigte Gefäße, was besonders beim Kaninchen schön zu beobachten war.

Was die Schleimhautveränderungen anlangt, so erhielt ich hier die besten Bilder beim Meerschweinchen (cf. Tafel IV, Fig. 3 u. 4).

Die beiden Abbildungen 1 und 2 zeigen die Verhältnisse recht deutlich. Das zweite Bild stellt die Veränderungen nach zweimaliger subkutaner Injektion des Plazentarextraktes dar.

Wenn ich mir auch bewußt bin, daß in meinen Injektionsversuchen keine reine chemische Substanz vorgelegen hat, sondern ein Gemisch von Lipoiden, so erscheint mir doch der Fortschritt wertvoll, daß es sich bei dem Injektionsmaterial um völlige Freiheit von Eiweißkörpern handelt, da die strenge Trennung mit dem niedrig siedenden Petroläther extrakt wasserlösliche Produkte nicht hineingelangen läßt. In dem Lipoid ist aber sicher die wirksame Substanz enthalten, falls es davon nur eine wirksame geben sollte, was allerdings wenig wahrscheinlich ist. Ich halte auch hier eine Vielheit von wirksamen Stoffen für nicht ausgeschlossen.

Der Beweis ist demnach geliefert, daß Lipoide auf das Genitalsystem als stimulierende Hormone wirken können.

Von Wichtigkeit scheint mir die Erwähnung, daß, ähnlich wie in den Versuchen von Fellner, eine häufige Injektion von den Tieren nur mit Schädigungen des Allgemeinbefindens vertragen wurde, was z. B. bei mit Corpus luteum-Extrakt injizierten Tieren nicht der Fall war. Das führt zu dem Schluß, daß in dem Plazentarextrakt auch toxisch wirkende Substanzen lipoider Natur enthalten waren, welche noch einer Isolierung bedürfen. Jedoch trat dieses gestörte Allgemeinbefinden erst nach mehrfacher Injektion ein. Manche Tiere reagierten auch schwächer.

Ferner konnte ich bei einem Meerschweinchenpaar von gleichem Wurf, ungefähr sechs Wochen alt, bei dem injizierten Tier eine deutliche Gewichtsabnahme feststellen. Trotzdem kam es zu hypertrophischen Prozessen an den Genitalien. Dasselbe habe ich auch an zwei Kaninchen beobachtet.

Die weitere Arbeit muß darin bestehen, die schädlichen Substanzen auszuscheiden.

Von Eiweißkörpern ist ja bekannt, daß sie nach Injektion schädigend auf den Organismus wirken.

Anaphylaktische Symptome, ähnlich wie bei Eiweißkörpern, konnte ich nicht beobachten bei wiederholten Injektionen, jedoch finden sich in der Literatur Andeutungen, die das Auftreten solcher Erscheinungen nicht außer Bereich der Möglichkeit liegend erscheinen lassen.

Bekanntlich bezeichneten wir bis jetzt als Anaphylaxie einen Zustand gesteigerter Reaktionsfähigkeit des Organismus, der nach wiederholter parenteraler Einverleibung eines Eiweißkörpers eintritt.

Es ist nun sowohl mit reinen als mit Gemischen von Lipoiden versucht worden, den anaphylaktischen Symptomen der parenteralen Eiweißeinverleibung ähnliche Symptome am Versuchstier zu erzielen.

Man hat gefunden (D. M. Lawrow), daß Lecithin in sehr großen Mengen dem tierischen Organismus einverleibt werden kann, und zwar intraperitoneal in Dosen von 6 g intravenös zu 2,5 g pro 1 kg Tier. Es wurde trotz dieser enormen Dose eine Schädigung des Organismus nicht nachgewiesen.

Bogomolez konnte ebenfalls nach wiederholten Injektionen von reinen Lipoiden eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit des Organismus nicht nachweisen, wohl aber, wenn er eine einfache Eigelb-Emulsion verwandte. Es ist aber hierbei zu bedenken, daß in dem Eigelb eine zwar geringe, aber nicht zu vernachlässigende Menge Eiweiß in Form des sog. Vitellins sich befindet, was diese Symptome erzeugt haben kann. Es genügen nach den Untersuchungen von Rasenau und Anderson sehr geringe Mengen von Eiweißkörpern, um auf die Dauer anaphylaktische Erscheinungen auszulösen.

Hannschmidt hat dann die Versuche in größerem Maßstabe durchgeführt. Er konnte eine schädliche Wirkung der reinen Lipoide selbst bei sehr häufigen Injektionen nicht feststellen; er konstatierte im Gegenteil eine Belebung des Herzens und Verstärkung der Schlagamplitude bei intravenöser Injektion.

Nach berichteten Ergebnissen dieser Autoren ist es auffallend und sehr erwähnenswert, daß einige Untersucher, besonders in allerneuester Zeit, Zustände gesteigerter Reaktionsfähigkeit nach wiederholten Lipoidinjektionen feststellen konnten. So berichten davon E. Pick und Yamanouchi. Das Auftreten, wenn nicht von Anaphylaxie, so doch von Lipoidantikörpern, ist dann kürzlich von Much und Adam beschrieben worden. Sie benutzen zum Nach-

weis die Komplementbindungsreaktion und die Intrakutanreaktion. Zur Injektion gelangten mit Schwefeläther bereitete Lipoidextrakte, die sie ätherlösliche Fettlipoide nennen, aus Hirn, Muskel, Plazenta und Karzinom. Auffallenderweise zeigten nun alle Tiere keine Fettantikörperbildung gegen das so bereitete Lipoid. Den Grund suchen die Autoren darin, daß der Extrakt wasserlösliche Eiweißspaltprodukte enthielt, die sich durch die positive Ninhydrinprobe im Schwefelätherextrakt verrieten. Sie suchten nun ein Lipoid herzustellen, welches frei von diesen Produkten war; und ein aus Eiereiweiß hergestelltes Fettlipoid, welches in besonderer, im Original nachzulesender Weise dargestellt war, gab weder eine positive Biuretprobe, noch Ninhydrinreaktion. Sobald nun dieses Lipoid injiziert wurde, kam eine Komplementbindung in ausgesprochener Weise zustande.

Wenn ich das Ergebnis meiner Untersuchungen zusammenfasse, so möchte ich folgendes sagen:

Die Vermehrung der Fett- und Lipoidsubstanzen, auch das Cholesterin, ist als ein von erhöhter Assimilation in der Schwangerschaft herrührendes Symptom aufzufassen.

Eine Neubildung von Cholesterin im tierischen Körper ist nicht erwiesen. Wahrscheinlich stammt alles hier angetroffene Cholesterin aus dem Pflanzenreich (Sterine der Pflanzenwelt).

Die in der Schwangerschaft noch einmal einsetzende Wachstumsperiode und Verjüngung des Organismus bedarf der Lipoide; dasselbe gilt von der wachsenden Frucht.

Die Lipoide haben nach Lehmann die Fähigkeit, als flüssige Kristalle aufzutreten. Aus dieser Tatsache wird auf eine Beteiligung an Wachstum und Neubildungsprozessen geschlossen, da sie Träger einer molekularen Richtkraft sind.

Nach O. Lehmann kann diese Beteiligung an Wachstumsprozessen so vorgestellt werden, daß sie andere Moleküle zwingen, sich in ihre Richtung einzulagern (Vergleich mit den Schwibbogen eines Gewölbes). Die Auffassung, daß die Lipoide nur wertlose Zellaufspaltungsprodukte seien, ist daher unrichtig.

Das Cholesterin vermag die Proteolyse im Schwangerenserum zu hemmen und spielt bei dem Ansteigen des antitryptischen Titers in der Schwangerschaft eine wichtige Rolle. Eine Spaltung von Cholesterinestern im Schwangerenblute konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Im stalagmometrischen Versuch wurde Trybutyrin nicht gespalten. Salol wird schnell zerlegt.

Ein aus der Plazenta hergestellter Lipoidextrakt hatte die Fähigkeit, stimulierend auf die Genitalorgane zu wirken, jedoch war zuweilen ein toxischer Einfluß auf die Versuchstiere nicht zu verkennen.

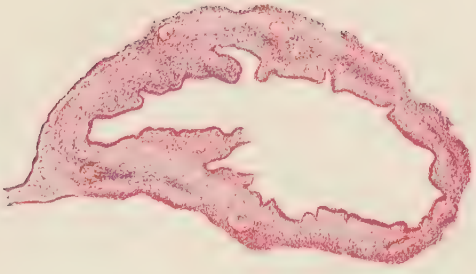
Literatur.

J. Veit, Deportation der Chorion-Zotten. Wiesbaden 1905.
Abderhalden, Lehrbuch der Physiologie 1914.
Hoppe-Seyler, Lehrbuch der Physiologie 1905.
Abderhalden, Schutzfermente des tierischen Organismus.
Oppenheimer, Fermente, 1910.
Biedl, Innere Sekretion. 1913.
von Winckel, Handbuch für Geb. und Gyn.
I. Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide 1911. Bergmann, Wiesbaden.
O. Lehmann, Biochemische Zeitschrift 63. Bd., 1. H. Flüssige Kristalle und Biologie.
Derselbe, Flüssige Kristalle, Molekularstruktur, und Molekularkräfte. 25. Bd. der Verhandlungen des Naturwissenschaftl. Vereins.
Derselbe, Plötzliche Gestaltänderung flüssiger Kristalle infolge Änderung der molekularen Richtkraft aus Anlaß polymorpher Umwandlung. (Annalen der Physik, IV. Folge. Bd. 43.)
Derselbe, Flüssige Kristalle und Kolloide. (Kolloid-Zeitschr. H. 2. Bd. XV.)
Derselbe, Die Quellung flüssiger Kristalle. (Physik. Zeitschr. 14. Jahrg. 1913. S. 1129—1134.)
Derselbe, Zentralkraft- und Richtkraftoberflächenspannung bei flüssigen Kristallen. (Verh. d. Deutschen Physik. Ges. XVI, Jahrg. No. 10.)
Derselbe, Flüssige Kristalle, Moleküle und Lebewesen. (Prometheus Nr. 1249, 1250 [Jahrg. XXV] 1913.)
Derselbe, Die Saugkraft quellbarer myelinartiger flüssiger Kristalle. (Annalen der Physik. IV. Folge. Bd. 44. 1914.)
Hertwig, Lehrbuch der Zoologie 1905.
Diels und Abderhalden, Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft Bd. 36, 37 u. 39.
Abderhalden und Grigorescu, Münch. Med. Wochenschrift 1914.
Abderhalden und Le Count, Journal f. exp. Pathologie u. Therapie 2, 199.
Windaus und Stein, Bericht d. Deutschen chem. Ges. Bd. 37.
Herrmann und Neumann, Biochem. Zeitschr. Bd. 43.
Herrmann, Gyn. Kongreß, Halle 1913. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn, XV.
Aschoff, Wiener klin. Wochenschr. 1911.
Chauffard Laroche / Grigaud } L'obstétrice, Mai 1911.
Albrecht und Weltmann, Wiener klin. Wochenschr. 1911.
Seitz, Gyn. Kongreß 1913. Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. Gyn. XV.
Sellheim, Gyn. Kongreß 1913. Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. Gyn. XV.

Landsberg, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1913' Bd. 74.
Derselbe, Kongreß 1913. Verhandl. d. deutsch. Gesellschaft f. Gyn XV.
Aschner und Grigoriu, Arch. f. Geb. u. Gyn. 1911, Bd. 94.
Derselbe, Habilitationsschrift Halle 1914.
Hofbauer, Grundzüge einer Biologie der Plazenta 1905, Braumüller, Wien.
Ballerini, Arch. f. Gyn. 98.
R. Franz, Arch. f. Gyn. 1914, Bd. 102.
Adachi, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1914, Bd. 76.
Thaysen, Biochemische Zeitschrift 62.
Kasumoto, Biochemische Zeitschrift Bd. 13 und 14.
Kondo, Biochemische Zeitschrift Bd. 27.
Cytronberg, Biochemische Zeitschrift Bd. 45.
S. Loewe, Biochemische Zeitschrift Bd. 42.
I. H. Schulz, Biochemische Zeitschrift Bd. 42.
Jankau, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 29.
Magnus Levy und Klein, Biochemische Zeitschrift Bd. 29.
Pzribram, Biochemische Zeitschrift Bd. 1.
Hausmann, Hofmeisters Beiträge Bd. 6.
Lawrow, Charkow New Journal 1912, zitiert nach Hannschmidt.
Hannschmidt, Dorpat, Biochemische Zeitschr. Bd. 59.
Pick und Yamanouchi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. Bd. 1.
Henriques und Hansen, Skand. Arch. f. Physiologie Bd. 14.
Dunin-Karwicka, Zieglers Beiträge 1911.
Gammeltoft, Gyn. Rundschau 1913.
Lenz und Kreidl, Biochem. Zeitschr. 1914.
Saxl, Biochem. Zeitschr. 12.
Basch, Ergeb. d. Phys. 1903.
Christofoletti und Hitschmann, Wiener klin. Wochenschr. 1911.
Halban, Wiener klin. Wochenschr. 1899. S. 1243. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 12, S. 496. Sitzungsber. d. k. k. Akad. d. Wiss. in Wien, Bd. 110. Arch. f. Geburtsh. u. Gyn. 1903, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 53. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 3. u. 4. Arch. f. Gyn. Bd. 75, S. 353.
Lederer und Pzribram, VIII. intern. Phys. Kongreß in Wien Sept 1910. Pflügers Arch. Bd. 134.
Letulle und Larrier, Rev. d. Gyn. et Chir. abd. 1901.
Ercolani, Creighton, Pinoy zit. nach Halban.
Plato, Regaud und Lesaikon, Goldmann und Kyrle, Hahn — zitiert nach Biedl.
W. Lindemann, Untersuchungen zur Lipoidchemie des Blutes bei Schwangerschaft, Amenorrhöe und Eklampsie. Zeitschr. f. Geb. u. Cyn., Bd. 73.
Derselbe, Über Beeinflussung der Abderhaldenschen Reaktion durch Cholesterin. Zeitschr. f. die ges. exp. Medizin Bd. IV, H. 2.
Derselbe, Gesamtfett-, Cholesterin- und Cholesterinester-Bestimmung bei Eklampsie und Amenorrhöe. Verh. d. deutsch. Gesellsch. f. Gyn., Bd. XV.
Much-Adam, Festschrift Eppendorf 1914. Beiträge z. Klinik d. Infektionskrankheiten und Immunitätsforschungen. III. Bd., Heft 1/2.

1

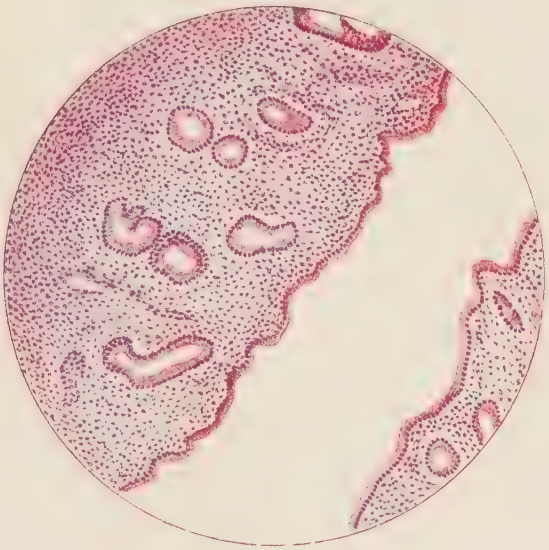
2



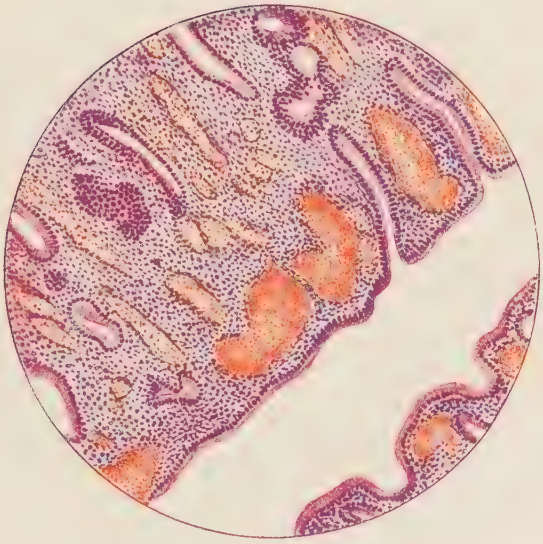
Kaninchenuterus: 1 nach Injektion,
2 vor Injektion.

Lindemann, Halle a. S.

1



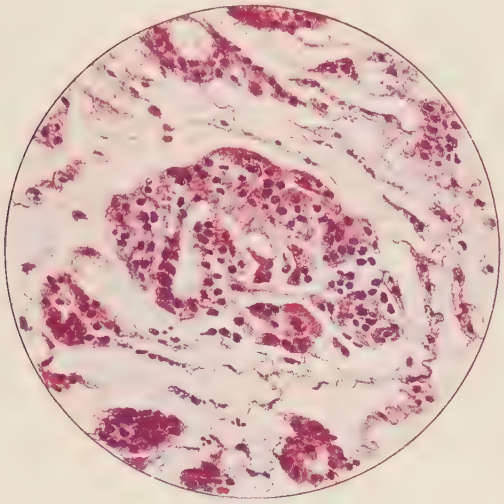
2



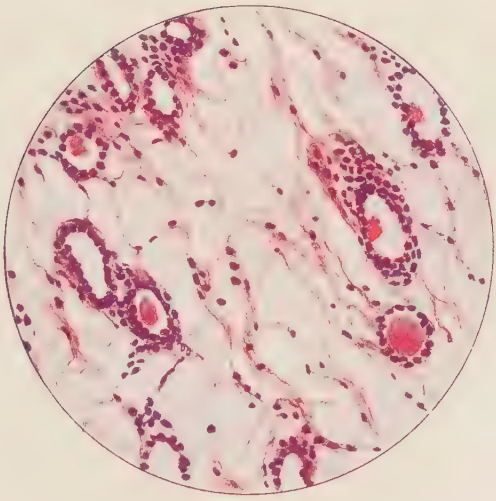
Schleimhaut des Meerschweinchenuterus: 1 vor Injektion,
2 nach Injektion.

Lindemann, Halle a. S.

1



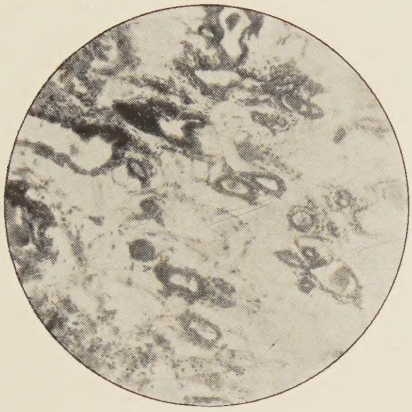
2



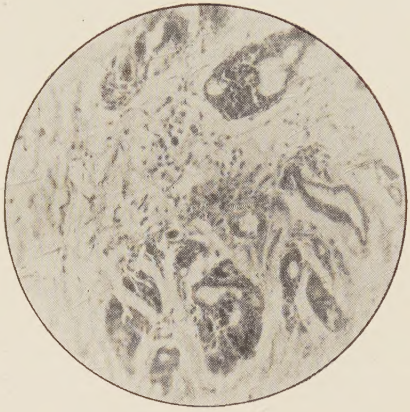
Brustdrüse vom Meerschweinchen: 1 nach Injektion,
2 vor Injektion.

Lindemann, Halle a. S.

1

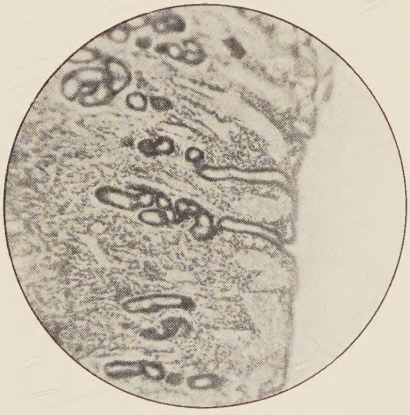


2



3

4



1 und 3 vor Injektion,
2 und 4 nach Injektion.

Druck von
C. Grumbach in Leipzig.